Aus der prothetischen Abteilung der Poliklinik
und Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten –
Westdeutsche Kieferklinik – der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Doktor Hermann Böttger

KUNSTSTOFF-FÜLLUNGSWERKSTOFFE IM BIOLOGISCHEN TEST: EINE SAMMLUNG UND AUSWERTUNG DER LITERATUR DER LETZTEN 10 JAHRE

DISSERTATION
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Hein Henke

1982

UNIV.
LEIDEN
NED.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538101_0047

Aus der prothetischen Abteilung der Poliklinik
und Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten –
Westdeutsche Kieferklinik – der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Doktor Hermann Böttger

KUNSTSTOFF-FÜLLUNGSWERKSTOFFE IM BIOLOGISCHEN TEST: EINE SAMMLUNG UND AUSWERTUNG DER LITERATUR DER LETZTEN 10 JAHRE

DISSERTATION
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Hein Henke

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. :
Prof.Dr. G.Arnold

Referent
gez. :
Prof.Dr.H.J. Rehberg

Korreferent
gez. :
Prof.Dr. W.Weise

Für Elvine

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Problemstellung	1
2. Die Kunststoff-Füllungswerkstoffe	2
3. Probleme und Grenzen biologischer Testverfahren	5
3,1. Standardisierungsvorschläge zur biologischen Beurteilung	7
4. Die Composites im biologischen Test - eine Sammlung neuerer Literatur	12
4.1. In-vitro Tests	13
4.1.1. Tests in der eukaryotischen Zellkultur	13
4.1.2. Tests in der prokaryotischen Zellkultur	41
4.1.2.1. Mutagenitäts- und Karzinogenitätstests	48
4.1.3. Hämolyse-Tests	52
4.1.4. Kombinierte In-vitro-und In-vivo Tests	61
4.2. In-vivo Tests	79
4.2.1. Tests zur systemischen Toxizität	79
4.2.2. Implantations-Tests	81
4.2.3. Tests zu allergisierenden Eigenschaften	91
4.2.4. Pulpa-Irritations-Tests	94
5. Zusammengestellte Aussagen	1o3
5.1. Beurteilung der Toxizität der Composites	1o4
5.1.1. Toxizitätsursache	1o4
5.1.2. Toxizität In-vitro	1o9
5.1.3. Mutagenität und Karzinogenität	117
5.1.4. Wirkung auf das Bindegewebe	118
5.1.5. Wirkung auf die Pulpa	121
5.1.6. Allergisierende Eigenschaften	124

Inhaltsverzeichnis Seite

5.1.7. Systemische Toxizität 124
5.2. Biologische Testverfahren 125
5.2.1. Unterschiedliche Zellkulturen 125
5.2.2. Korrelation unterschiedlicher In-vitro Techniken 128
5.2.3. Korrelation von In-vitro- und In-vivo Untersuchungen 132
6. Zusammenfassung und Diskussion 135
6.1. Die biologischen Eigenschaften der Composites 135
6.2. Die biologischen Testverfahren 136
7. Literaturangaben
8. Anhang

1. Problemstellung

Der evidenten Forderung, daß Materialien, die in der Zahnheilkunde am Menschen verwendet werden, auf ihre biologische Verträglichkeit hin untersucht werden sollten, folgte die Gesetzgebung durch das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24.8.76 (gültig ab 1.1.78) und den Beschluß der Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamten der Länder vom 14.9.79. Hier wurden die meisten zahnärztlichen Werkstoffe als Arzneimittel eingestuft, und als solche sind sie biologischen Prüfungen zu unterziehen.
Es ist einsichtig, daß Testverfahren der pharmazeutischen Industrie nicht einfach übernommen werden können, da hier Substanzen hergestellt werden, die gut resorbierbar sein sollen, während in der Zahnheilkunde vorwiegend inerte Materialien verwendet werden.
In der Vergangenheit wurden Testverfahren entwickelt, die es erlauben, die physikalischen Eigenschaften von Dentalmaterialien nach standardisierten Methoden zu beurteilen. Standardisierte Prüfungsmethoden zur Beurteilung der biologischen Eigenschaften dieser Materialien gibt es noch nicht. Vorschläge hierzu werden im Rahmen dieser Arbeit in einer tabellarischen Übersicht zusammengestellt.
Im folgenden werden die untersuchten Arbeiten in Kurzform beschrieben; daran schließt sich eine Zusammenstellung und ein Vergleich der Aussagen, die jeweils über die biologischen Eigenschaften von Füllungswerkstoffen gemacht werden, an.
Ziel dieser Arbeit ist es, Testaussagen unterschiedlicher Provenienz über biologische Eigenschaften von Composites zu erfassen und auszuwerten.
Da in der bisherigen Forschung durch Anwendungstests (z.B. Pulpa Irritationen) die biologischen Eigenschaften der Composite-Materialien hinreichend be-

UNIV. LEIDEN KLIN.

schrieben worden sind, wird in der vorliegenden Arbeit der Schwerpunkt auf die Untersuchungen mit In-vitro Tests gelegt. Es soll festgestellt werden, ob mit In-vitro Tests die biologischen Eigenschaften der Materialien beschrieben werden können und eine Korrelation der Ergebnisse von In-vivo Tests und In-vitro Tests besteht.

2. Die Kunststoff-Füllungswerkstoffe

a. Methacrylsäuremethylester : (13)

In den 3oiger Jahren wurden Polymerisationskunststoffe entwickelt. Diese Produkte fanden auch Eingang in die Zahnheilkunde. Besonders die Polymerisationsprodukte der Methacrylsäure konnten wegen ihrer hygienischen und physikalischen Vorteile den als Prothesenbasis verwendeten Kautschuk ersetzen.

Die Methacrylsäuremethylester polymerisieren unter Zusatz eines Katalysators bei 1oo°C zu einem Polymethacrylsäuremethylester. Als Pulver dient ein zu Splittern zermahlenes Blockpolymerisat oder ein in Wasser polymerisiertes Perlpolymerisat; als Flüssigkeit dient der monomere Methylester der Methacrylsäure. Der Flüssigkeit werden zur Stabilisation Hydrochinone zugesetzt, als Katalysatoren werden organische Peroxide dem Pulver beigemischt.
Da die Polymerisation hier in genügend großer Geschwindigkeit nur bei sehr hohen Temperaturen abläuft, kann das Material in dieser Form als Füllungswerkstoff keine Verwendung finden. Duch den Zusatz von Akzeleratoren jedoch, wie z.B. tertiäre Amine, die mit dem Katalysator ein Redoxsystem bilden, kann die Polymerisation in der Kälte erfolgen. Dieses Material ist zur Füllungstherapie in der konservierenden Zahnheilkunde verwendbar. In der klinischen Anwendung aber zeigten sich viele Mängel :

Randspalten entstanden durch den unterschiedlichen Ausdehnungskoeffizienten zum Schmelz, die Abrasionsfestigkeit war sehr gering, die Farbbeständigkeit ließ zu wünschen übrig und das Monomer bewirkte starke Schädigungen der Pulpa. Die physikalischen Eigenschaften konnten durch Einbringen von anorganischen Füllstoffen (Silikate,Glas usw.) wesentlich verbessert werden. Die anorganischen Partikel wurden mit Silanen "ummantelt", bevor sie in die organische Matrix eingebracht wurden.

b. Epoxidderivate :

Bowen entwickelte in den 6oiger Jahren einen anderen Basiskunststoff von höherem Molekulargewicht, das sogenannte Bis-GMA. Hier entsteht durch Polymerisation eines Epoxidderivates(Diglycidiläther) mit Methacrylsäure ein Material, das durch hohes Molekulargewicht eine geringe Polymerisationsschrumpfung und eine bessere Pulpaverträglichkeit besitzt. Auch hier werden die physikalischen Eigenschaften durch Einlagerung von anorganischen Füllstoffen verbessert; die Bindung zwischen organischer Matrix und anorganischen Bestandteilen wird ebenfalls durch Silane (organische Siliziumverbindungen) hergestellt. Ein genügend hoher Fülleranteil kann wegen der großen Viskosität des Bisphenol-A-Glycidyl-Methacrylats (Bis-GMA) nur erreicht werden, indem das Basismaterial mit Acryl- oder Methacrylsäure verdünnt wird (65). Als Grundkomponenten der Composites, unter denen man nach heutiger Definition Füllungsmaterialien auf Kunststoffbasis mit mindestens 5o Gewichtsprozenten eines anorganischen Füllstoffs versteht, werden zwei verschiedene Basismassen und deren Modifikationen angewendet :

1. Methacrylsäuremethylesterpolymerisate
2. Materialien auf Bis-GMA Basis

In der jüngsten Zeit wurden die Composites weiter verändert und verbessert, so daß neben den Autopolymerisaten auch Produkte im Handel sind, die bei UV-Licht-Einwirkung mit dem Polymerisationsprozeß beginnen.

Hier kommt ein lichtempfindlicher Katalysator zur Anwendung.
Um die Abrasionsfestigkeit zu erhöhen, entwickelte man Composite-Materialien mit Mikrofüllstoffen (Teilchengröße $< 1 \mu m$).
Da diese anorganischen Partikel wegen der Viskosität von Bis-GMA nur zu einem sehr geringen Teil in die Basismasse eingebracht werden können, wird diese mit einem geeigneten Lösungsmittel verdünnt; anschließend werden die Füllerpartikel zugemischt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und nachfolgender Heißpolymerisation wird der Kunststoff zermahlen; die jetzt erhaltenen Partikel bilden den Füller für die Basismasse. Es kann ein Beladungsverhältnis von 5o% erreicht werden (29).
Die Zusammensetzung eines Bis-GMA Composites kann z.B. wie folgt angegeben werden (13a) :

Bestandteil	Masse %	Stoff
Monomer	21	Bis-GMA
Comonomer	9	Tetraethylenglycoldimethacrylat
Stabilisator	o,o6	butylierter Hydroxytoluolhydrochinonmethyläther
Akzelerator	o,2	Dimethyl-p-toluidin
Füllstoff	69	SiO_2 oder Al_2O_3
Haftvermittler	o,4	Methacryloxypropyltrimethoxysilan
Initiator	o,2	Benzoylperoxid
UV-Stabilisator	0,5	2-Hydroxy-4-n-heptoxybenzophenon

Farben und Pigmente
ASMUSSEN (2a, 2b) fand in einer Untersuchung von 16 verschiedenen Kunststoff-Füllungsmaterialien heraus, daß sich der Gehalt an tertiären Aminen zwischen o.3 und 4 Gewichtsprozenten und der Gehalt an Benzoyl-Peroxiden zwischen o.3 und 2,6 Gewichtsprozenten (bezogen auf das Monomer) bewegte. Ob dies Auswirkungen auf das biologische Verhalten der Composites hat, ist zwar zu vermuten, aber noch nicht ausreichend geklärt.

3. Probleme und Grenzen biologischer Testverfahren

Bereits SCHMALZ (63) hat die Probleme und Grenzen biologischer Testverfahren ausgiebig aufgezeigt.
Die toxischen Wirkungen eines Materials oder seiner Komponenten auf den Organismus können sein :

1. toxisch-entzündlich
2. allergisierend
3. karzinogen
4. teratogen
5. mutagen
5. fertilitätsbeeinflussend

Die toxisch-entzündliche Reaktion kann weiter in lokale, systemische, akute, subakute und chronische Prozesse unterteilt werden (4).
Um die biologische Kompatibilität zahnärztlicher Materialien zu beurteilen, hat AUTIAN (4) ein dreistufiges Testsystem vorgeschlagen :

I. Tests zur Erfassung der unspezifischen Toxizität
II. Anwendungstests
III. Kontrollierte klinische Tests

Die Tests können in drei biologischen Systemen durchgeführt werden :

1. In der In-vitro Zellkultur
2. Im Versuchstier
3. Im Patienten

Zu 1. : Seit Kawahara die Zellkulturtechnik für die dentale Forschung im Jahr 1955 eingeführt hat (68), wurden die verschiedensten Techniken entwickelt und beschrieben.
Die Vielzahl der Variablen im Zellkulturtest wie zum Beispiel die Auswahl der verwendeten Zellkultur (prokaryotische-, eukaryotische-, heteroploide-, diploide-, tierische- und menschliche Zellen), des Nährmediums, die verwendete Form der Materialien (Festkörper, Flüssigkeit oder Eluat)läßt die Notwendigkeit standardisierter Versuchsbedingungen erkennen.

Die Aussagen, die in diesen Tests über die Toxizität der Materialien erhalten werden, sagen über die Verwendbarkeit im klinischen Bereich nichts aus (77). HAUGEN und HENSTEN-PETTERSEN (22) weisen darauf hin, daß In-vitro Tests weniger dazu geeignet sind, die biologischen Eigenschaften eines Materials umfassend zu beschreiben, sondern vielmehr dazu, Mechanismen die zur Toxizität führen, aufzuklären.

Zu 2. : Die Applikation des Testmaterials entsprechend der späteren Verwendung ist schwierig, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen nicht immer zulässig, bedingt durch den unterschiedlichen Aufbau des Hart- und Weichgewebes der Zähne.

Die orale oder intravenöse Gabe von Eluaten, die durch Auslaugung der Testmaterialien mit Lösungsmitteln gewonnen werden, ist ebenfalls nicht unproblematisch, da gleiche Substanzen von unterschiedlichen Lösungsmitteln unterschiedlich stark gelöst werden (3,62). Im Wasser ist nur ein sehr geringer Teil löslich,so daß unstatthaft große Mengen Eluat z. B. zur Toxizitätsbestimmung gegeben werden müßten.

Die Verfütterung der Materialien ist nicht problemlos, da die Tiere nicht allein durch die toxische Wirkung der Testsubstanz sondern z.B. auch durch einen Darmverschluß Schäden erleiden können.

Die Testergebnisse bei Implantationstests sind unter anderem abhängig von :

1. Der Form der Versuchskörper
2. Dem Implantationsort (Haut oder Muskel)
3. Dem chirurgischen Vorgehen (besonders zu beachten bei Kurzzeitversuchen)
4. Der Species der Versuchstiere (Maus oder Ratte, bei gleichem Material umgekehrte Reaktion (45))
5. Der objektiven und graduellen Beurteilung der Versuchsergebnisse.

Zum Schluß sollen Probleme des Tierschutzes nicht unerwähnt bleiben, die eine unnötige Prüfung nicht zulassen.

Zu 3. : Aus ethischen Gründen verbietet sich die sofortige Verwendung eines neuen Materials direkt am Menschen.
Die histologische Beurteilung ist erst nach Extraktion des Zahnes möglich, dies beinhaltet, daß es sich um erkrankte Zähne handeln muß, oder um Zähne, die aus kieferorthopädischen Gründen entfernt werden müssen. Das jugendliche Gebiß zeigt jedoch ein anderes Heilungsverhalten und empfindlichere Reaktionen der Pulpa als die Zähne eines Erwachsenen.
Bei den meisten Autoren besteht Einigkeit darüber, daß In-vitro Tests häufig anstelle von In-vivo Tests angewendet werden können, daß jedoch auf die letztgenannten nicht völlig verzichtet werden kann.
Es läßt sich aus dem bisher Gesagten ableiten, daß die Beurteilung der biologischen Eigenschaften eines Materials nur durch die Kombination unterschiedlicher Testmethoden In-vivo wie In-vitro möglich ist.

3.1. Standardisierungsvorschläge zur biologischen Beurteilung

Die unterschiedlichen Anforderungen an zahnärztliche Werkstoffe im Hinblick auf biologische Verträglichkeit implizieren eine Differenzierung, so ist z.B. die Verweildauer eines Abdruckmaterials wesentlich geringer als die eines Füllmaterials.
Aufgrund dieser Überlegungen werden folgende Einteilungen zahnärztlicher Materialien vorgeschlagen :
ADA (1) :

I. Materialien, die bei der Verarbeitung mit Teilen des menschlichen Körpers in Kontakt kommen (jedoch nicht mit den Geweben der Mundhöhle).
II. Materialien, die mit der Mundschleimhaut und anderen Geweben der Mundhöhle in Kontakt kommen.
    a. Kurzzeitiger Kontakt
    b. Langzeitiger Kontakt
III. Materialien, die in Kontakt mit dem Hartgewebe

und der Zahnpulpa kommen.

IV. Implantationsmaterialien oder Materialien die anderweitig über längere Zeit mit tiefen Geweben in Kontakt kommen können.

BSI (8) :

A. Materialien für den Gebrauch in der Praxis
B. Ausrüstung für die Praxis
C. Geräte in der Praxis, ausgenommen für die individuelle Behandlung des Patienten

Die Gruppe A. wird weiter unterteilt in :

1. Basisplatten und Wachse
2. Keramische Materialien
3. Dentale Harze und Zahnmaterialien
4. Endodontische Materialien
5. Füllungsmaterialien
6. Abdruck- und Dubliermassen
7. Metalle (ausschl. Amalgam)
8. Gipse usw. u. Einbettmassen
9. Materialien zur Prophylaxe
10. Implantationsmaterialien

DIN (11) :

1. Werkstoffe, die bei der Verarbeitung mit dem menschlichen Körper durch Hautkontakte, durch versehentliches Verschlucken oder durch Inhalation, jedoch nicht beabsichtigterweise mit den Geweben der Mundhöhle in Kontakt kommen.
2. Werkstoffe, die mit der Mundschleimhaut und/oder der Gingiva in kurzzeitigen Kontakt kommen, d.h. bis zu einer Stunde.
3. Werkstoffe, die mit der Mundschleimhaut und/oder der Gingiva in langzeitigen Kontakt kommen, d.h. länger als eine Stunde.
4. Werkstoffe, die mit den Hartgeweben vitaler Zähne in Kontakt kommen.
5. Werkstoffe, die mit tiefen Geweben in Kontakt kommen.

FDI (14) :

I. Restaurative Materialien
II. Prothetische Materialien
III. Endodontische Materialien
IV. Periodontale Materialien
V. Kieferorthopädische Materialien
VI. Materialien für die orale Chirurgie
VII. Materialien zur Prophylaxe

In unten stehender Tabelle sind die Vorschläge obiger Gesellschaften und Verbände für biologische Tests gegenübergestellt.
Die für die Composite-Materialien als notwendig erachteten Testverfahren sind hervorgehoben.
Festzustellen ist, daß die unterschiedlichen Gesellschaften ähnliche Tests für erforderlich halten, um die biologischen Eigenschaften von Composite-Materialien ermitteln zu können.
Das BSI (8) verzichtet auf In-vitro Tests; allerdings sollen Vorschläge zu Mutagenitäts- und Karzinogenitätstests noch ausgearbeitet werde.

Weiter muß darauf hingewiesen werden, daß es sich bei den Testvorschlägen nicht um identische Tests handelt, sondern daß diese sich von Gesellschaft zu Gesellschaft durch technische Einzelheiten in Anordnung und Durchführung unterscheiden.

	ADA (1)	BSI (8)	DIN (11)	FDI (14)
1.Cytotoxizität	I O			
1.1.Agar-Overlay			X O	I O
1.2.Freigabe v. ^{51}Cr			X O	I O
1.3.Millipore Filter			X O	I O
1.4.Wachst.Inhibit.T.			X O	
1.5.Hämolyse-Test	I O			I
2.Mutagenitäts T.				
Karzinogen. T.				
2.1 Ames'Test	I O		X	I O
2.2.Styles'Test	I O		X	I O
3.System.Toxizität				
3.1.Dom.Lethal T.	I			I O
3.2.Oral LD 50	I O	X O	X O	I O
3.3.Intraven.LD 50			X O	I
3.4.Intra periton. LD 50	I		X O	
3.5.Inhalat.Test	I		X	I
4. Derm.Toxizität	II O	XO		
4.1.Schleimh.Irrit.T.	II O	X O		I II O
4.2.akut			X	
4.3.subakut			X	
4.4.Allerg.Eigensch.	II	X O	X O	II O
5.Implantat.T.				
5.1.subkut.Impl.	II		X O	II O
5.2.intramusk.Impl.			X O	
5.3.Knochenimpl.	II		X	II
6.Gebrauchs Tests				
6.1.Irritat.d.Pulpa	III O	X	X O	III O
6.2.Pulpaüberkappung	III		X	III
6.3.Endodont.Gebrauchs-T.	III	X O	X	III
6.4.Dent.Impl.Test	III		X	III
7. Sicherheitsvorschriften	X		X	X

X oder I,II,II, = vorgeschlagene Tests

I = initial Tests II = secondary tests III = usage Tests

O = für Composite-Materialien vorgeschlagene Tests

Die in den untersuchten Arbeiten durchgeführten Tests bewegen sich im Feld obiger Standardisierungsvorschläge. Die Tests sind teilweise modifiziert, in keiner Studie werden so umfangreiche Prüfungen für Composites durchgeführt, wie sie von obigen Instituten vorgeschlagen werden.
Gesammelte und gegenübergestellte Einzelaussagen der Autoren über :

1. Toxizitätsursache
2. Toxizität In-vitro
3. Wirkung auf das Bindegewebe
4. Wirkung auf die Pulpa
5. Mutagenität und Karzinogenität
6. Allergisierende Eigenschaften
7. Systemische Toxizität

lassen es zu, die biologischen Eigenschaften der Composites zu beschreiben.

Die Aussagen über :

1. Unterschiedliche Zellkulturen
2. Korrelation unterschiedlicher In-vitro Techniken
3. Korrelation von In-vivo und In-vitro Untersuchungen

erlauben, die Zweckmäßigkeit der Testverfahren und ihrer Kombinationen, wie sie oben vorgeschlagen sind, zu beurteilen.

4. Die Composites im biologischen Test, eine Sammlung neuerer Literatur

In diesem Teil der Untersuchung werden die ihr zu Grunde liegenden Arbeiten diverser Autoren in Kurzform beschrieben :

1. Ziel der Arbeit
2. Materialien und Methoden
3. Ergebnisse
4. Zusammenfassung

4.1. In-vitro Tests

4.1.1. Tests in der eukaryotischen Zellkultur

44. LEIRSKAR,J. and HELGELAND,K. : A methodologic study of the effect of dental materials on growth and adhesion of animal cells in vitro.- 1972

Eine methodologische Studie der Wirkung dentaler Materialien auf das Wachstum und die Adhäsion von tierischen Zellen In-vitro.-

In-vitro :

Test	Zellkultur
1. Wachstumsmessung d.	Maus Fibroblasten
Zellkernzählung	(L 929)
2. Bestimmung von DNA	menschl.Epithelzellen
3. Anfärben der Kultur	(NCTC 2544)

Material :
Silber Amalgam,Kupfer Am.,
Goldlegierung,Heißpoly-
merisate,Silikatzement,
Composite (Addent 12)

In-vivo :

Test	Versuchstier

Ziel der Arbeit :

verschiedene dentale Füllungswerkstoffe sollen auf ihre biologischen Eigenschaften hin untersucht werden. Hierzu wird ein Zellkulturtest verwendet. In diesem wird speziell untersucht, ob es den Zellen möglich ist, sich auf der Oberfläche des Testmaterials zu vermehren. Von dieser Möglichkeit der Zellen soll auf die Kompatibilität speziell im Sulcus der Gingiva geschlossen werden. Weiterhin soll festgestellt werden, ob die ermittelte Menge DNA als Parameter zur Beurteilung der Cytotoxizität herangezogen werden kann.

Materialien und Methoden :

Folgende Füllungsmaterialien werden getestet :
Gamma cast gold (K.A.Rasmussen,Hamar, Norway)
DAB Standard Alloy (AB Svenska Dental Instrument ,Stockholm,Sweden)
Silbrin (Dentalchemie,Bad Nauheim,Germany)
QG-2o, 3 natural veined (De Trey Frères S.A.,Zürich, Switzerland)
Biodent Ku.B, D 21 (De Trey Frères S.A.)
Bio-Trey 9 (De Trey Frères,S.A.)
Addent 12 (3 M Company, Dental Products, St. Paul, Minnesota, USA)
In der Zellkultur wurden folgende Zellen verwendet : Maus-Fibroblasten (L929), sie wurden bezogen von : Microbiological Associates Inc., Bethesda, Md. USA, menschliche Epithelzellen (NCTC 2544),bezogen von der American Type Culture Collection, Rockville, Md., USA. Es wurden Scheiben aus den unterschiedlichen Materialien gefertigt, diese wurden mit Hilfe einer sterilen Silikonmasse in der Mitte einer Petrischale aus Polystyrene (Falcon Plastics, Los Angeles, USA) befestigt. In einem Kontrollversuch wurden Scheiben aus diesem Material verwendet.
Die Zellen wurden in 25 ml Medium in die Petri Schalen eingebracht und bei 37°C in einer feuchten CO_2 haltigen

Atmosphäre inkubiert.
Von 8 parallelen Kulturen (7 Testmaterialien, 1 Kontrollmaterial) wurden 6 durch Zellzählung und DNA-Bestimmung und zwei durch Anfärben mit Kristall-Violett ausgewertet.
Bei der Zellzählung und DNA-Bestimmung wurde nach einer Inkubationszeit von 1,3 und 6 Tagen das Medium entfernt, die Anzahl der Zellen in einem Hömocytometer oder die Höhe des DNA-Gehaltes nach Trennung mit heißer Trichloressigsäure nach BURTON (9) bestimmt.
Bei der Anfärbung der Zellkulturen wurde nach Entfernen des Mediums Kristall-Violett in Lösung auf die Proben gegeben, der überschüssige Farbstoff wurde nach 1 Minute entfernt und die Proben wurden nach Lufttrocknung mikrofotografiert.

Ergebnisse :

DAB Standard Alloy (Silber-Amalgam) hatte auf das Wachstum menschlicher oder tierischer Zellen in der Umgebung der Materialproben keine meßbare Wirkung; auf der Oberfläche der Amalgam-Proben war jedoch eine Verringerung der Zellzahl verglichen mit der der Kontrollproben erkennbar, was auf cytotoxische Wirkung schließen läßt.

Silbrin (Kupfer-Amalgam) zeigte einen stark toxischen Effekt , da nach 24-stündiger Inkubationszeit keine oder nur sehr wenige Zellen ermittelt werden konnten.

QG-2o und Biodent K u.B. (Heißpolymerisate) zeigten in der Umgebung der Proben keinen cytotoxischen Effekt. Nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden war die Zellzahl auf den Testkörpern kleiner als bei dem Kontrollmaterial. Das darauffolgende Wachstum war jedoch mit dem des Kontrollmaterials vergleichbar.
Für Biodent ergaben sich mit menschlichen Zellen die gleichen Bilder, während bei QG-2o keine Wirkung auf die Zellkultur festgestellt werden konnte.

Bio-Trey 9 (Silikatzement) : in der Umgebung der Probekörper war ein flüchtiger Hemmeffekt auf das Wachstum von Maus-Fibroblasten erkennbar. Nach 6 Tagen Inkubation konnte eine hemmende Wirkung nicht mehr nachgewiesen werden. Die Anzahl der Zellen auf dem Probekörper war jedoch signifikant geringer als die auf dem Kontrollkörper.
Um den Probekörper herum war sowohl die Anzahl der Zellen wie auch die Menge der nachgewiesenen DNA signifikant geringer als bei den Kontrollkörpern.

Addent 12 (Composite auf MMA-Basis) ließ eine Wachstumsrate erkennen, die in beiden Zellkulturen wesentlich verringert war.
Die unterschiedlichen Zellkulturen zeigten unterschiedliche Empfindlichkeit : bei den menschlichen Zellen wurde ein Anwachsen der Zellzahl vom 1. bis zum 3. Tag festgestellt, nach längerer Inkubation nahm die Zahl jedoch ab; bei den Maus-Fibroblasten war das Wachstum während der ersten 3 Tage unverändert, anschließend war geringes Wachstum feststellbar.
Durch Anfärbung war um die Proben von Addent 12 nach 6-tägiger Inkubationszeit eine zellfreie Zone erkennbar, wenige Zellen wuchsen auf der Oberfläche des Materials.

Zusammenfassung

Da Füllungsmaterial in engen Kontakt mit dem Saumepithel der Gingiva gelangen kann, ist der Gedanke, mit Epithelzellen In-vitro Tests durchzuführen, materialgerecht.
Um ein gesundes Saumepithel erhalten zu können, muß das verwendete Füllungsmaterial eine normale Mitoserate der Epithelzellen zulassen.
Überraschend ist hier die relativ schwache Cytotoxizität, die für das Silikatzement ermittelt wurde und die langanhaltende Toxizität des Composite-Materials auf MMA-Basis (vergl. FUJISAWA et al. (17) : die initiale Löslichkeit von MMA-Composites).
Wegen der teilweise geringen Zellzahl scheint die Bestimmung von DNA kein geeignetes Mittel zu sein, Aussagen über die Cytotoxizität machen zu können.

23. HELGELAND,K. and LEIRSKAR,J. : A further Testing of the effect of dental materials on growth and adhesion of animal cells in vitro.- 1972

Weitere Untersuchungen über die Wirkung dentaler Materialien auf das Wachstum und die Adhäsion tierischer Zellen In-vitro.-

In-vitro :

Test	Zellkultur
1. Wachstumsmessung d.	menschliche Epithelz.
Zellkernzählung	(NCTC 2544)
2. Bestimmung des	
a. Glukoseverbrauchs	
b. der Laktatprodukt.	

Material :
Silber Amalgam,Kupfer A.,
Goldlegierung, Heißpoly-
merisate, Silikatzement
Composite (Addent 12)

In-vivo :

Test	Versuchstier

Ziel der Arbeit

Wie in der schon vorgestellten Arbeit der gleichen Autoren (44) sollen die cytotoxischen Eigenschaften dentaler Füllungsmaterialien untersucht werden.
Um die Empfindlichkeit der angewendeten Testmethoden zu erhöhen, wurde das Volumen des Zellkulturmediums von 25 ml auf 1o ml verringert und die getesteten Materialien wurden 2 Stunden nach Zubereitung getestet.
Es sollte weiterhin untersucht werden, ob metabolische Faktoren(Laktatproduktion und Glukoseverbrauch der Zellkulturen) als Parameter zur Bewertung der Gewebereaktion herangezogen werden können.

Materialien und Methoden :

die getesteten Materialien sind die gleichen wie in der oben erwähnten Arbeit (44).
Als Zellen wurden hier nur menschliche Epithelzellen (NCTC 2544) verwendet.
Die Zellzählung wurde ebenfalls in einem Hämocytometer vorgenommen, die Färbung mit Kristall-Violett unterblieb, anstatt der DNA Bestimmung wählte man jetzt die Ermittlung des Glukoseverbrauchs und der Laktatproduktion der Test- und Kontrollkulturen.

Ergebnisse :

Gamma Cast Gold zeigte auf das Wachstum der Zellen keine hemmende Wirkung, der Glukoseverbrauch und die Laktatproduktion waren die gleichen wie in der Kontrollkultur.
DAB Standard Alloy (Silber Amalgam) : hier fiel ein starker cytotoxischer Effekt auf. Nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden fanden sich nur noch wenige lebende Zellen. Ein Glukoseverbrauch konnte nicht nachgewiesen werden.
Silbrin (Kupfer Amalgam) kann in der Toxizität wie Silberamalgam beurteilt werden, im Unterschied zum Silberamalgam wurde in den entsprechenden Kulturen jedoch eine Verringerung der Glukoserate bemerkt. Dies kann vielleicht durch die Oxydation des Zuckers durch eingewanderte

Kupferionen erklärt werden, Glucuronsäuren sind mit dem verwendeten Reagenz (Boehringe,Mannheim,Germany) nicht nachweisbar.
Bei den Heißpolymerisaten Biodent und QG-2o ließ sich in der Umgebung der Probekörper keine Cytotoxizität nachweisen, eine verringerte Zellzahl auf der Oberfläche der Proben war jedoch für QG-20 nach einer Inkubationszeit von 6 Tagen nachweisbar.
Eine Wirkung auf den Glukoseverbrauch oder die Laktatproduktion war nicht erkennbar.
Im Test mit Bio-Trey 9 (Silikatzement) wurde die Zellzahl in der Umgebung der Proben vom 3. Tag an verringert, auf den Oberflächen der Proben war während der gesamten Inkubationszeit kein cytotoxischer Effekt nachweisbar. Relativiert man die reduzierte Zellzahl, so ergibt sich während der ersten drei Tage eine höhere Laktatproduktion und ein höherer Glukoseverbrauch als in den Kontrollkulturen.
Kulturen mit Addent 12 (Composite) zeigten ein ähnliches Wachstumsmuster wie das Silikatzement. Der Glukoseverbrauch und die Laktatproduktion war höher als in den Kontrollkulturen.

Zusammenfassung

Werden die Ergebnisse mit denen der letzten Arbeit der Autoren (44) verglichen, so fällt vor allem die andere Beurteilung der Amalgame, des Silikatzements und des Composite-Materials auf. Die jetzt festgestellte stärkere Toxizität der Materialien erklären die Autoren durch das kleinere Volumen des Kulturmediums und durch die verringerte Aushärtungszeit (Hinweise über die Aushärtungszeit fehlen in der ersten Arbeit).
HENSTEN-PETTERSEN und HELGELAND (24) wiesen in ihrer Arbeit schon auf die Problematik der unterschiedlichen Volumina der Zellkulturmedien hin, durch Veränderung dieser Größe können unterschiedliche Bewertungen der Cytotoxizität eines Materials resultieren.
Die Ergebnisse von Addent 12 zeigen, daß eine Beurteilung der biologischen Eigenschaften eines Materials mit meta-

bolischen Parametern nur mit größter Vorsicht vorgenommen werden darf.
Der gestiegene Glukoseverbrauch und die angewachsene Laktatproduktion in den Silikatzement- und Addentkulturen ergeben vielleicht einen Hinweis auf eine gestörte terminale Oxidation oder Phosphorylierung (GIFFORD & BLAKEY, 18), welches vermindertes Zellwachstum oder gar Zelluntergang bedeuten kann.

56. NISHIDA.T. : Studies on the Cytotoxic action of Various Composite Resins by means of Cell Culture.- 1975

Studien über die cytotoxische Wirkung verschiedener Composite-Kunststoffe im Zellkulturtest.

In-vitro :

Test	Zellkultur
1. Wachstumsmessung	L-Stamm Zellen
d. Zellkernzählung	
2. Morpholog. Beurt.	
der Zellen	
3. Agar-Diffusins-T.	

Material :
5 verschiedene Composite-
Typen

In-vivo :

Test	Versuchstier

Ziel der Arbeit :

in einem Zellkulturtest soll die biologische Verträglichkeit verschiedener Composite Typen beurteilt werde.

Materialien und Methoden

Getestet wurden fünf verschiedene Composite Typen :

1. Paste-Flüssigkeit-Flüssigkeit mit folgenden Komponenten:

Füller	Monomer	Katalysator
Glas Perlen	Epoxyacrylat	Benzoyl-Peroxid

2. Paste-Flüssigkeit mit den Komponenten :

Aluminium Silikat	Epoxyacrylat	Benzoyl-Peroxid

3. Paste-Paste mit den Komponenten :

alpha-Quarz	Epoxyacrylat	Benzoyl-Peroxid

4. Pulver-Flüssigkeit mit den Komponenten :

Glass-Pulver	Epoxyacrylat	Benzoyl-Peroxid

5. Pulver-Flüssigkeit-Paste mit den Komponenten :

Glass Perlen	Methylmethacrylat	Tri-n-butylboron

In der Zellkultur wurden L-Stamm Zellen verwendet.
Die Zusammensetzung des Mediums ist in der vorliegenden Arbeit angegeben.

Methoden

1. Mit Hilfe einer modifizierten Agar-Diffusionsmethode nach GUESS et al.(2o) wurden Materialproben einheitlicher Größe untersucht.
2. Die Materialproben wurden in das Kulturmedium eingebracht. Nach jeweils 48 Stunden wurde das Medium ausgetauscht und das Zellwachstum quantitativ durch Auszählung der Zellkerne oder qualitativ durch morphologische Beobachtung beurteilt.

Diese Untersuchungen wurden dreimal durchgeführt, so daß sich für die Probekörper eine maximale Inkubationszeit von 144 Stunden ergab.

Ergebnisse

Durch die Tests wird deutlich, daß sich die oben aufgeführten Composite-Gruppen in ihrer Cytotoxizität unterscheiden.Weiterhin kann bei allen Versuchen eine Korrela-

tion der unterschiedlichen Beurteilungs-Parameter gefunden werden.
Der Typ Pulver-Flüssigkeit-Flüssigkeit zeigte eine intensive initiale Toxizität unmittelbar nach Mischung der Komponenten. Auch nach vollständiger Polymerisation hält die Toxizität über einen großen Zeitraum von 144 Stunden an , es war sogar ein Ansteigen der Toxizität nachweisbar.
Der Paste-Flüssigkeit Typ zeigte die gleichen cytotoxischen Eigenschaften, ein Ansteigen der Toxizität war jedoch nicht erkennbar. Die Paste-Paste und Pulver-Flüssigkeit-Paste Typen zeigten andere Eigenschaften :
die initiale Toxizität war ebenfalls intensiv, nahm mit der Polymerisationszeit aber wesentlich ab. Eine cytotoxische Wirkung war nach 144 Stunden noch feststellbar.
Der Typ Pulver-Flüssigkeit zeigte die geringste Cytotoxizität. Unmittelbar nach dem Mischen zeigte er eine schwache Wirkung, mit zunehmender Polymerisationszeit nahm die Cytotoxizität stetig ab.

Zusammenfassung

Nach Meinung des Autors wird die Cytotoxizität eines Composites nicht so sehr durch seine chemische Struktur Epoxyacrylat oder Methylmethacrylat bestimmt, sondern vielmehr durch langsame Polymerisation, Ingredientien der Kunststoffe oder die Füllstoffe.
Die Agar-Diffusionsmethode wird nach weiteren Verbesserungen sehr gut als Auswahl-Test zur biologischen Beurteilung dentaler Materialien geeignet sein.
Nach Meinung von NISHIDA ist die Diffusion eventuell toxischer Substanzen durch den Agar vergleichbar mit der Diffusion durch das Gewebe.

54. NEUPERT,G. und WELKER,D. : Vergleichende Untersuchungen der cytotoxischen Wirkung von Composite Füllungsmaterial und Silikatzement.- 1976

In-vitro :

Test	Zellkultur
Wachstumsmessung	Rattenfibroblasten
durch	Rattenepithelzellen
Zellkernzählung	(RL - 19)

Material :
Cosmic, Estic
Frontasil, Silicap

In-vivo :

Test	Versuchstier

Ziel der Arbeit

es soll die cytotoxische Wirkung von Composites auf tierische Zellkulturen untersucht werden. Zum Vergleich wird die Wirkung von Silikatzement herangezogen.
Als Testsubstanzen werden Eluate der entsprechenden Materialien verwendet.

Materialien und Methoden

getestet wurden : Composites :
Cosmic (De Trey GmbH)
Estic (Kulzer u. Co.GmbH,Homburg,T.)
Silikatzemente :
Frontasil (VEB Leipziger Arzneimittelwerk)
Silicap (Vivadent Liechtenstein)
In den Zellkulturen wurden Rattenfibroblasten oder Rattenepithelzellen aus einer etablierten Linie RL - 19 verwendet.
Das Untersuchungsprinzip wurde bereits (53) ausführlich beschrieben.
Frisch angesetzte Materialien wurden nach 6o s und nach einer Aushärtungszeit von 24 Stunden in Eagle Medium bei 37°C eluiert. Nach Filtration wurde mit 1o%igem Kälberserum ergänzt. Da das Basismaterial und der Katalysator der Composites sehr schlecht wasserlöslich sind, wurden diese in Dimethylsulfoxid gelöst und dann dem Kulturmedium in unterschiedlicher Konzentration zugegeben.

Ergebnisse :

Mit Eagle Medium verdünnte Eluate von frisch angesetzten und 24 Stunden ausgehärteten Silikatzementen waren stark sauer (pH 3 - 5) und führten zum Untergang der Zellen.
Das Eluat von frisch angesetztem Composite-Material bewirkte nach 48 stündiger Inkubation eine völlige Lysis der Zellen. Auch Eluate von 24 Stunden ausgehärteten Composites schädigten die Zellen. Bei längerer Aushärtung und erneutem Test ist die Toxizität von den beiden Composites wesentlich geringer aber noch nachweisbar.
Bei Verdünnung der Eluate war eine abnehmende Toxizität

feststellbar.
Die cytotoxischen Grenzkonzentrationen sind bei :

Cosmic-Basis-Paste	: o.6 mg/ml	Eagle	Medium u.	Serum
Cosmic-Katal.-Paste	: o.3 mg/ml	"	"	"
Cosmic-Bond-Spray	: o.1 mg/ml	"	"	"
Estic-Basis-Paste	: o.6 mg/ml	"	"	"
Estic-Katal.-Paste	: o.4 mg/ml	"	"	"

Zusammenfassung :

NEUPERT und WELKER stellen hier fest, daß auch die neueren Produkte (1975) Cosmic und Estic, frisch angesetzt und eluiert mit Dimethylsulfoxid, Substanzen mit cytotoxischem Effekt abgeben.
Wird die Säurewirkung der Silikatzemente mit $NaHCO_3$ oder NaOH neutralisiert, so ergibt sich sowohl für diese als auch für die Composites die gleiche Toxizität.
NEUPERT und WELKER ziehen aus den Ergebnissen der hier besprochenen Arbeit den Schluß, daß sowohl Composites als auch Silikatzemente eine chronisch toxische Wirkung haben, da bei Proben, die über einen Zeitraum von 24 Stunden ausgehärtet waren, eine zellschädigende Wirkung nachzuweisen war.

24. HENSTEN-PETTERSEN,A. and HELGELAND,K. : Evaluation of biologic effects of dental materials using four different cell culture techniques.- 1977

Die Beurteilung der biologischen Wirkungen von dentalen Materialien im Gebrauch vier verschiedener Zellkulturtechniken.-

In-vitro :

Test	Zellkultur
1. Wachstumsmessung	menschliche epithel-
2. Kolonie-Bildung	ähnliche Zellen
3. ^{51}Chrom-Freigabe	(NCTC 2544)
4. Agar-Overlay	

Material :
Silikatzement
Composite
Zinkoxid Eugenol

In-vivo :

Test	Versuchstier

Ziel der Arbeit

In vier verschiedenen Zellkulturtechniken soll die Toxizität von Silikatzement, Zinkoxid-Eugenol und einem Composite-Material verglichen werden.
Es soll weiterhin die Aussagekraft dieser Techniken in bezug auf klinische Ergebnisse über biologische Eigenschaften obiger Materialien diskutiert werden.

Materialien und Methoden :

es wurden getestet :
Bio-Trey No. 9 (De Trey Frères S.A. Zürich,Schweiz)
Concise (3 M Company, Dental Products, St. Paul,Mn, USA)
Bei ZnO-Eugenol wurde ein Pulver/ Flüssigkeitsverhältnis von 5:1 g/ml gewählt.
In der Zellkultur wurden menschliche epithelähnliche Zellen (NCTC 2544) verwendet. Diese wurden von der American Type Culture Collection bezogen. Die Zellen wurden,wie von LEIRSKAR & HELGELAND (44) beschrieben, ernährt.
Die Materialien wurden entweder frisch gemischt (innerhalb 3o Minuten) getestet, oder es wurde nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden im Zellkultur-Medium das Eluat untersucht.

Testverfahren

1. Wachstumsmessung (nach HELGELAND & LEIRSKAR(23))
2. ^{51}Chrom-Freigabe
3. Agar-Overlay (nach AUTIAN (4))
4. Zell-Koloniebildung

Ergebnisse 1. Wachstumsmessung

Silikatzement verursachte eine mäßige Verringerung der Zellzahl. Concise zeigte einen deutlich stärkeren toxischen Effekt, eine große zellfreie Zone war um die Proben herum sichtbar.
Der Glucose-Verbrauch und die Laktatproduktion war höher als in den Kontrollkulturen.

ZnO-Eugenol zeigte den stärksten toxischen Effekt, nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden konnte bei allen Zellen Lysis beobachtet werden.
Es konnten keine signifikanten Unterschiede mit frischem oder einem Tag gelagertem Material festgestellt werden.

2. ^{51}Chrom-Freigabe

Frisch angesetztes und 1 Tag altes ZnO-Eugenol und Composite-Material zeigten keine größere ^{51}Cr Freigabe als die Kontrollmaterialien.
Die ^{51}Cr-Freigabe von 1 Tag altem ZnO-Eugenol war nach 4 Stunden ebenfalls nicht höher als in den Kontrollversuchen.
Frisch angemischtes ZnO-Eugenol verursachte nach 4 Stunden einen stark cytotoxischen Effekt, nach 24 Stunden war totaler Zelltod feststellbar.

3. Agar-Overlay-Methode

Zelltod wurde von allen Materialien nach 24 Stunden beobachtet. Mit Silikatzement befanden sich die abgestorbenen Zellen direkt unter den Proben,
Concise verursachte den Zelltod bis in die Peripherie des Probekörpers und
ZnO-Eugenol verursachte den Untergang der Zellen um die Proben herum.
Ein Unterschied zwischen frischem und 1 Tag gealtertem Material war nicht erkennbar.

Zell-Kolonie-Bildung

Die Eluate von Silikatzement zeigten keinen cytotoxischen Effekt, Composite-Material war in Abwesenheit von Serum toxischer, die stärkste Wirkung zeigte wiederum ZnO-Eugenol mit und ohne Serum

Zusammenfassung

Um die Empfindlichkeit der angewendeten Testmethoden vergleichen zu können, muß das gleiche Verhältnis
Volumen Medium : Probengröße gegeben sein. Bei der Agar-Overlay-Methode ist dies nicht möglich.
Im Kolonie-Bildungs-Test wie auch beim ^{51}Cr-Freigabe-Test zeigte Silikatzement keine Toxizität, Concise zeigte eben-

falls keine toxischen Wirkungen.
Im Agar-Overlay-und Wachstums-Messungs-Test wiesen sich Silikatzement und das Composite-Material als cytotoxisch aus.
ZnO-Eugenol war in allen 4 Testverfahren sehr toxisch.
Die Methode der Wachstumsmessung und die Agar-Overlay-Methode liefern vergleichbare Ergebnisse, während die ^{51}Cr-Freigabe-Methode und der Kolonie-Bildungs-Test weniger empfindlich zu sein scheinen.
Der schwache cytotoxische Effekt von Silikatzement steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von HELGELAND und LEIRSKAR (23) und TRONSTAD und SPÅNGBERG (74).
HENSTEN-PETTERSEN & HELGELAND schreiben dies dem Verhältnis Medium-Volumen : Probengröße zu,"ihre Ergebnisse zeigen, daß mit dem entsprechenden Verhältnis jede Toxizitätsstufe - von nicht toxisch bis zum totalen Zelltod- mit jedem Material gezeigt werden kann."
Weiterhin stellen sie fest, daß Ergebnisse aus dem Zellkulturtest in keiner Weise mit Ergebnissen aus Gebrauchstests vergleichbar sind, da die Situation im Hartgewebe mit der des Weichgewebes nicht verglichen werden kann.
Bei direktem Kontakt der Pulpa mit obigen Materialien sind die Ergebnisse mit den hier erhaltenen vergleichbar (AVERY, 6).
Würden die zahnärztlichen Materialien nur nach ihrem Verhalten in Zellkulturtests beurteilt, wäre das Silikatzement für den klinischen Gebrauch sehr empfehlenswert, während ZnO-Eugenol kaum als geeignet empfohlen werden könnte.
Die Autoren der vorliegenden Arbeit halten die Zellkulturtests zur toxicologischen Untersuchung der Komponenten in Entwicklung befindlicher neuer Materialien für geeignet, die Übertragung der Ergebnisse auf den klinischen Bereich sollte jedoch mit größter Vorsicht erfolgen. Nach ihrer Ansicht besitzen die Zellkulturtechniken einen hohen Grad an Reproduzierbarkeit.

31. KATO,M., NISHIDA,T., KATAOKA,Y.,YOKOYAMA,M., OGITANI,Y., NAKAMURA,M. and KAWAHARA,H. : Studies on the Cytotoxic Action of New Restorative Resins (in vitro).- 1979

Untersuchungen über die cytotoxische Wirkung von neuen restaurativen Kunststoffen.-

In-vitro :

Test	Zellkultur
1.Zellkernzählung	L-Stamm-Zellen
2.Beurteilung der Zellveränderung	
3. Agar-Diffusion	

Material :
Isopast, Clearfil Bonding System F, Compodent II, Adaptic

In-vivo :

Test	Versuchstier

Ziel der Arbeit

Es sollen die cytotoxischen Eigenschaften eines Composite-Materials mit einem organischen Füller (Isopast) mit denen herkömmlicher Composites verglichen werden.

Materialien und Methoden :

Bei allen getesteten Composite-Materialien handelt es sich um Paste-Paste Systeme.
Als Basiskomponente ist ihnen allen Bis-GMA gemein. Bei Isopast handelt es sich um ein Material mit einem organischen Füller, die anderen Materialien haben einen anorganischen Füller.
In der Zellkultur wurden L-Stamm-Zellen verwendet.
Zur Beurteilung der Cytotoxizität wurden drei Methoden herangezogen :

1. Wachstumsmessung durch Zellkernzählung
2. Beurteilung der morphologischen Veränderung der Zellen.
3. Agar-Diffusions Methode

Zu 1. : Die ausgehärteten Materialien wurden im Zellkulturmedium eluiert. Das Eluat wurde nach 2,4, und 7 Tagen ausgewechselt und mit den Zellen im Nährmedium inkubiert. Anschließend wurden die Zellkerne gezählt.
Zu 2. : Parallel zur Zellkernzählung wurden die Zellen der entsprechenden Eluate mikroskopisch auf morphologische Veränderungen untersucht.
Zu 3. : Die Katalysatorpaste, das frisch angesetzte und das ausgehärtete Material, wurde im Agar-Diffusions-Test untersucht.

Ergebnisse

Zu 1. : die schwächste und auch am kürzesten anhaltende Cytotoxizität zeigte Isopast. Die anderen Composites waren auch im dritten Eluat cytotoxischer als Isopast.
Zu 2. : auch hier zeigte Isopast die geringste Cytotoxizität, die anderen Composites ließen sich in ihrer Wirkung nur schwer unterscheiden.
Zu 3. : sowohl beim Test mit dem Katalysator wie auch

bei Tests mit ausgehärtetem bzw. nicht ausgehärtetem Material konnte wiederum Isopast am besten beurteilt werden.
Bei Clearfil wurde eine starke Cytotoxizität festgestellt, das Bonding Agens und der Katalysator dieses Materials fielen durch besonders große Cytotoxizität auf.

Zusammenfassung

Die Toxizität der getesteten Materialien wurde in allen Untersuchungsmethoden ähnlich bewertet, wenn es eine Verschiebung innerhalb der Cytotoxizitätsreihenfolge gab, so waren die Unterschiede zwischen den benachbarten Materialien sehr gering.
Isopast weist in allen drei Methoden die geringste Cytotoxizität auf, das Bonding-Agens und der Katalysator von Clearfil fielen durch die stärkste Toxizität auf. Das angemischte Material verhielt sich in biologischer Hinsicht nicht anders als die anderen Composites.
Die geringe initiale Toxizität der Bis-GMA-Composites, die jedoch über einen längeren Zeitraum anhält, wurde auch in dieser Arbeit bestätigt.
Für die Toxizität der Composites wird hier vor allem der Katalysator verantwortlich gemacht.

4o. LAMPERT,F. und HEIDEMANN,D. : Compositefüllungsmaterialien in der Zellkultur.- 198o

In-vitro :

Test	Zellkultur
Wachstumsmessung durch Hemmhofbeurteilung	Primärzellen menschlicher Fibroblasten und Epithelzellen

Material :
Nuva Fil, Vytol, Estic

In-vivo :

Test	Versuchstier

Ziel der Arbeit

Drei verschiedene Composite-Materialien sollen in einem Zellkulturtest auf ihre Gewebeverträglichkeit untersucht werden.

Materialien und Methoden :

Folgende Composites wurden getestet :
Nuva Fill (Caulk) UV-härtend
Vytol (Caulk) chemisch härtend
Estic (Kulzer) chemisch härtend
Nuva Fil wurde polymerisiert und unpolymerisiert getestet.
In den Zellkulturen wurden Primärzellen menschlicher Epithelzellen und Fibroblasten (gewonnen aus Gingiva Explantaten) verwendet.
Die Materialien wurden nach Herstellerangaben gemischt und in kleinen Portionen in der Mitte einer Zuchtpetrischale ausgestrichen. Anschließend wurden die Zellen auf dieser Schale ausgesäht oder ein gezüchteter Zellrasen wurde in die Schale eingebracht.
Das die Proben umgebende Zellmaterial wurde in drei Zonen eingeteilt, jede Zone wurde mikroskopisch auf ihre Reaktion hin untersucht und beurteilt. Die maximale Verweilzeit der Materialien in der Zellkultur betrug 86 Tage.

Ergebnisse

Nuva Fil : ergab polymerisiert und unpolymerisiert nur in Probennähe (Zone 1) Zellveränderungen und zwar in beiden Zellkulturen.
Bei zunehmender Kulturdauer wurde ein vermehrtes Fibroblastenwachstum beobachtet, in einzelnen Fällen wurde eine Überwucherung der Materialproben festgestellt.
Vytol : in der mikroskopischen Beurteilung ergab sich ein ähnliches Bild wie bei Nuva Fil, ein vermehrtes Fibroblastenwachstum war jedoch nicht feststellbar, im Gegenteil war eher eine Hemmung des Fibroblastenwachstums zu erkennen.

Estic : die Proben dieses Materials verursachten in den ersten 2o Tagen des Zellkulturtests ebenfalls Zellveränderungen. Es bildete sich um die Proben ein Hemmhof aus, der bis zum 85. Tag durch eingewachsene Fibroblasten nicht verkleinert wurde.
Besonders hervorzuheben ist das Auftreten von mehrkernigen Fibroblasten, dies weist auf eine Veränderung der DNA hin. Welchem Materialbestandteil diese Wirkung zukommt, konnte nicht geklärt werden.

Zusammenfassung

Auch in dieser Arbeit wird für die Materialgruppe der Composites eine hohe initiale Toxizität nachgewiesen, die mit der Zeit jedoch abnimmt;
unterschiedliche Materialien zeigen verschieden starke Wirkungen..
Estic scheint das Material mit der größten Toxizität zu sein.
Die Toxizität der Composites läßt sich nicht allein durch das Monomer erklären, da Untersuchungen mit polymerisiertem Material die gleichen Ergebnisse ergaben.

25. HENSTEN-PETTERSEN,A. and HELGELAND,K. : Sensitivity of different human cell lines in the biologic evaluation of dental resin-based restorative materials.- 1981

Die Empfindlichkeit unterschiedlicher menschlicher Zellkulturen gegenüber restaurativen Kunstharzfüllungsmaterialien in der biologischen Beurteilung.-

In-vitro :

Test	Zellkultur
1. Wachstumsmessung	menschliche
2. Kolonie-Bildung	Fibroblasten,Gingiva
3. ^{51}Chrom-Freigabe	Epithelzellen,
4. Agar-Overlay	epithelähnliche Zellen
	der Gingiva

Material :
Adaptic, Sevriton Simpl.,
Isopast

In-vivo :

Test	Versuchstier

Ziel der Arbeit

Die Autoren weisen darauf hin, daß JOHNSON et al. (30) herausfanden, daß unterschiedliche Zellkulturen eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber biologischen Implantaten zeigten.
Es wird weiterhin auf Versuche von JACOBSEN (28) verwiesen, aus denen hervorgeht, wie wichtig die Zusammensetzung des Nährmediums in bezug auf die Empfindlichkeit der verwendeten Zellkultur gegenüber dem Testmaterial ist.
Um das Medium als Variable auszuschalten, wurden in der vorliegenden Arbeit drei Testmaterialien in 3 verschiedenen Zellkulturen in vier unterschiedlichen Testverfahren untersucht; es wurde immer das gleiche Nährmedium verwendet, lediglich bei dem Versuch "Kolonie-Bildung" kam ein anderes Nährmedium zur Verwendung.

Materialien und Methoden

In den Zellkulturen wurden verwendet :
Menschliche Epithelzellen (HE)
epithelähnliche Zellen von menschlicher Gingiva (GE)
menschliche Gingiva Fibroblasten (GF)

als Testverfahren wurde gewählt :
1. Wachstumsmessung (nach HELGELAND u. LEIRSKAR,23)
2. ^{51}Chrom-Freigabe
3. Agar-Overlay nach AUTIAN (4)
4. Zell-Kolonie-Bildung

an Meterialien wurden getestet :
Adaptic^{R} (Johnson & Johnson,USA)
Sevriton Simplified No.5^{R} (De Trey SA, Schweiz)
Isopast^{R} (Ivoclar AG, Liechtenstein)
Kontrollscheiben wurden aus Polytetrafluoräathylen (Teflon, Du Pont, USA) gefertigt.
Mit jedem Material wurden in jeder Zellkultur vier parallele Versuche durchgeführt.

Ergebnisse

1. Wachstumsmessung

Nach 2 Tagen Inkubationszeit zeigten die Zellkulturen unterschiedliche Empfindlichkeit, HE Zellen waren am wenigsten empfindlich.

Nach 3 Tagen Inkubationszeit war kein Unterschied zwischen HE- und GF Zellen feststellbar, während die GE Zellen die empfindlichste Reaktion zeigten.

Bei allen 3 Zellkulturen ergab sich jedoch die gleiche Reihenfolge, wenn man die Materialien nach Zellreaktion einteilte : Sevriton zeigte die geringste Zellantwort, Adaptic die deutlichste Reaktion.

2.[51] Chrom-Freigabe

Nach 4 Stunden Inkubation zeigten die GE-und GF Zellen bei Anwesenheit von Adaptic eine deutlich gesteigerte Chromfreigabe, während die HE Zellen bei den 3 Testmaterialien keine unterschiedliche Chromfreigabe zeigten.

Nach 24 Stunden Inkubationszeit zeigten die GF Zellen einen cytotoxischen Effekt von Adaptic an aber keinen signifikanten Effekt mit den anderen Materialien.

Mit GE Zellen konnte bei Anwesenheit von Adaptic eine Chromfreigabe von 6o% festgestellt werden, entsprechend einem totalen Zelltod(67), während Isopast einen mäßigen Effekt aufwies.

Nur die GE Zellen unterschieden zwischen den 3 Materialien, die HE Zellen unterschieden nicht zwischen Isopast und Adaptic, die GF Zellen unterschieden nicht zwischen Sevriton, Isopsat und den Kontrollscheiben.

3. Agar-Overlay

Mit HE Zellen ergab sich bei Sevriton und Isopast eine geringe Antwort, Adaptic zeigte eine größere Toxizität.

Bei GE Zellen verursachte Sevriton einen leicht toxischen Effekt, während Adaptic und Isopast einen mäßigen toxischen Effekt aufwiesen. Mit GF Zellen ergab sich folgende Einteilung nach Toxizität :

Sevriton war am geringsten toxisch, Adaptic zeigte die stärkste Reaktion.
Bei der Agar-Overlay-Methode konnten die deutlichsten Effekte mit GF Zellen erhalten werden, weiterhin war hier die klarste Unterscheidung der Testsubstanzen nach Toxizität möglich.

4. Zell-Kolonie-Bildung

Extrakte von Adaptic reduzierten die Anzahl der Zell-Kolonien bei HE um 5o%, während Sevriton und Isopast hier von den Teflon-Werten nicht unterschieden werden konnten.
Bei GE Zellen ergibt sich eine Einteilung der Materialien nach Toxizitätsgrad wie oben, nur die GF Zellen ließen eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Adaptic erkennen.

Bei den drei getesteten Composite-Materialien läßt sich bei allen Versuchen folgende Toxizitätsskala aufstellen:
Sevriton ist am wenigsten toxisch,
Isopast nimmt eine mittlere Stellung ein,
Adaptic ist am stärksten toxisch.

Zusammenfassung

Unterschiedliche Zellkulturen zeigen im Zellkulturtest unterschiedliche Empfindlichkeit auf zahnärztliche Füllungskunststoffe.
Die Reaktion der Zellen auf die Testmaterialien ist abhängig vom gewählten Nährmedium und von der angewendeten Testmethode.
Die klarste Unterscheidungsmöglichkeit der getesteten Materialien nach Cytotoxizität ergab sich bei der Agar Overlay Methode.

4.1.2. Tests in der prokaryotischen Zellkultur

61. SCMALZ,G. : Der Einfluß verschiedener Frontzahnfüllungsmaterialien auf das In-vitro-Wachstum von Streptococcus mutans.- 1977

In-vitro :

Test	Zellkultur
Wachstumsmessung	Streptococcus mutans

Material :
Silicap, Compocap,
Polycap, Cosmic, Concise,
Epoxydent

In-vivo :

Test	Versuchstier

Ziel der Arbeit

Der Einfluß verschiedener Frontzahnfüllungsmaterialien auf die Wachstumscharakteristik von Streptococcus mutans soll beurteilt werden. Die Möglichkeit eines neuen In-vitro Tests soll aufgezeigt werden.

Materialien und Methoden

Folgende Füllungsmaterialien wurden untersucht :

Silicap (Vivadent, Schaan/ Liechtenstein, Charge Nr. o1o74, Farbe 1A - 1 B)
Compocap (Vivadent, Charge Nr. 25o675-oo7)
Polycap (Vivadent, Charge Nr. o4o975-o32)
Cosmic (De Trey, Wiesbaden, Herstellung erfolgte in England, Charge Nr. RC 21)
Concise (3 M Company, St. Paul, Min./USA, Charge Nr. 51342)
Epoxydent (Lee-Pharmaceuticals, South El Monte, Calif./ USA, Charge Nr. o515 Ex-1)

Als Bakterium wurde Streptococcus mutans HS-6 verwendet (zur Verfügung gestellt von Dr. L.J.Nunez, MST Laboratories, University of Tennessee, Center of Health Sciences, Memphis, Tenn,/USA).
Unter sterilen Bedingungen wurden aus den Materialien Zylinder von 1 cm Länge hergestellt.
Die Untersuchungsmethode ist von NUNEZ et al. (57) beschrieben worden. In einer zweiten Versuchsreihe wurde diese Methode modifiziert :
bei allen Versuchs- und Kontrollkulturen wurde die Inokulationsdichte auf o.o5 ml und die Inkubationszeit auf 2o Stunden reduziert.
Die Aushärtungszeit betrug bei allen Materialien 3o Minuten, 1 Stunde, 1 Tag und bei Silicap zusätzlich 7 Tage.

Ergebnisse

Silikatzement wirkt wachstumshemmend, sowohl nach kurzer wie auch langer Lagerzeit.

Bei den untersuchten Kunststoffen wurde in keinem Fall eine Wachstumshemmung festgestellt.
In der zweiten Versuchsreihe (2o Stunden Inkubation, o.o5 ml Inokulation) ist sogar eine Wachstumssteigerung der Bakterien zu beobachten.
Besonders bei Pastenmaterialien mit kurzer Abbindezeit ist dieser Effekt zu beobachten.
Eine deutliche Unterscheidung zwischen den beiden Composites Cosmic und Epoxydent ist möglich : Epoxydent begünstigt das Wachstum stärker als Cosmic; die Ursache liegt vielleicht in der unterschiedlichen chemischen Struktur : Epoxydent enthält ein Epoxidharz nach der Bowen-Formel, Cosmic soll als Basis eine Polyurethanverbindung haben.

Zusammenfassung

Die gleichen Ergebnisse für Silikatzemente ergeben sich in der Arbeit von ØRSTAVIK und HENSTEN-PETTERSEN (58); bei SCHMALZ ergibt sich eine Wachstumshemmung des Silikatzements auch nach längerer Abbindzeit, während in diesem Fall die erst genannten Autoren hier keine Toxizität mehr feststellen können.
Die Composites werden völlig unterschiedlich beurteilt, ØRSTAVIK und HENSTEN-PETTERSEN (58) geben eine mit der Abbindezeit abnehmende Toxizität für Composites an, während SCHMALZ hier einen wachstumsfördernden Einfluß der Composite-Materialien auf Streptococcus mutans feststellt.
Nach SCHMALZ ist es denkbar, daß ein und das gleiche Material sowohl chemisch toxische- als auch wachstumssteigernde Eigenschaften auf Bakterien besitzen kann.
Da Gewebeirritationen über Plaqueakkumulation ausgelöst werden können, sind präklinische Tests zur Erfassung des chemisch-toxischen Potentials allein nicht ausreichend, um die biologischen Eigenschaften eines Materials zu beurteilen.

58. Ørstavik,D. and HENSTEN-PETTERSEN,A. : Antibacterial Activity of Tooth-Colored Dental Restorative Materials.- 1978

Die antibakterielle Aktivität von zahnfarbenen, dentalen Füllungsmaterialien.-

In-vitro :

Test	Zellkultur
Wachstumsmessung	Streptococ.mutans
	Streptococ. sanguis
	E.coli,Staphylococ.
	aureus,Neisseria sp.
	Vollspeichel

Material :
Adaptic,Compact,Concise,
Cosmic,Enamelite,Epoxy-
dent, HL 72,Opotow,
Portrait,Sevriton,Smile,
TD 71,

In-vivo :

Test	Versuchstier

Ziel der Arbeit

Es werden 12 verschiedene zahnfarbene Restaurationsmaterialien auf ihre antibakterielle Aktivität untersucht.

Materialien und Methoden

In drei Serien wurden die Materialien frisch zubereitet, ausgehärtet und trocken gelagert und ausgehärtet und in o.9%iger NaCl-Lösung gelagert in unterschiedliche Bakterienkulturen eingebracht. Anschließend wurde das Wachstum beurteilt.

Folgende Materialien wurden getestet :

Adaptic	(Johnson & Johnson, Dental Products, East Windsor, NJ)
Compact	(Svedia Dental-Industri AB, Enköping, Schweden)
Concise	(Minnesota Mining & Manufactoring Co, St Paul, Mn)
Cosmic	(De Trey AG, Zürich, Schweiz)
Enamelite	(Lee Pharmaceuticals, South El Monte, California)
Epoxydent	(Lee Pharmaceuticals)
HL 72	(Lee Pharmaceuticals)
Opotow	(Teledyne Dental, Getz-Opotow Div., Elk Grove, Village, Il)
Portrait	(The Lorvic Corporation, St. Louis, Mo)
Sevriton	(De Trey AG)
Smile	(Kerr Sybron Corporation, Romulus, Mi)
TD 71	(Dental Fillings Ltd., London, England)

In den Zellkulturen wurden folgende Bakterianstämme verwendet :

Streptococcus mutans OMZ 176
Streptococcus sanguis ATCC 1o556
Escheria coli
Staphylococcus aureus
Neisseria sp.

Als sechstes bakterienhaltiges Substrat wurde Voll-

speichel einer Versuchsperson verwendet.
Da in parallelen Versuchen unterschiedliche Stärke der Wachstumshemmung festgestellt wurde, wurde eine einfache, qualitative Beurteilung der Ergebnisse vorgenommen :

positiv Wachstumshemmung
negativ keine Hemmung.

Ergebnisse

Die Studie zeigt allgemein, daß alle Materialien frisch angemischt auf die Bakterien eine wachstumshemmende Wirkung haben.
Die Bakterienstämme zeigen eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber den verschiedenen Materialien, so zeigen Bio-Trey und Sevriton eine hemmende Wirkung gegenüber allen Bakterien, während Compact, Epoxydent und Adaptic nur das Wachstum des Neisseria Stammes hemmen.
Bei trockener Lagerung der Materialien über einen Zeitraum von 24 Stunden nimmt die Aktivität gegen das Bakterienwachstum wesentlich ab; wurden die Proben in o.9%iger NaCl-Lösung für 24 Stunden vor dem Test gelagert, so war eine hemmende Wirkung kaum noch feststellbar.
Das Silikatzement zeigte in der vorliegenden Studie lediglich frisch angesetzt eine Aktivität gegen das Bakterienwachstum, während bei anderen Untersuchungen (66) auch noch nach einer gewissen Lagerung bei diesem Material eine bakteriostatische Wirkung ermittelt wurde.
Werden die Materialien nach abnehmender bakteriostatischer Wirkung eingeordnet, so ergibt sich folgende Reihe :
TD 71, Bio-Trey, Sevriton, Cosmic, Concise, Opotow, HL 72, Smile, Enamelite, Portrait, Compact, Epoxydent, Adaptic.
Die verwendeten Bakterienkulturen nehmen in ihrer Empfindlichkeit in folgender Reihenfolge ab :

Neisseria sp., Staphylococcus aureus, Streptococcus sanguis, Streptococcus mutans, Escheria coli, Vollspeichel.

Zusammenfassung

Die antibakteriellen Eigenschaften der Materialien korrelieren nicht mit ihrer In-vitro Toxizität gegenüber menschlichen Zellen.
Unveröffentliche Ergebnisse der Autoren haben ergeben, daß TD 71 und Sevriton, welche die größte antibakterielle Wirkung zeigten, sich unter den Materialien befinden, die die geringste Toxizität gegenüber menschlichen Zellen in der Kultur zeigen.

4.1.2.1. Mutagenitäts- und Karzinogenitätstests

3. ATHAS,W.F., GUTZKE,G.E., KUBINSKI,Z.O. and KUBINSKI,H. : In Vitro Studies on the Carcinogenic Potential of Orthodontic Bonding Materials.- 1979

In-vitro Studien über das karzinogene Potential von orthodontischen Bindungsmaterialien.-

In-vitro :

Test	Zellkultur
1.Komplexbildung von Nukleinsäuren	E. coli Q-13 menschl. Hela Zellen
2.Schädig. isol. DNA	S. typhimurium
3.Best. extrahb. DNA	Bacillus subtilis 746
4.Mutation v. Bakter.	

Material :
Epoxid-Derivate der Acrylsäure in flüssiger und pastöser Form

In-vivo :

Test	Versuchstier

Ziel der Arbeit

Es sollen Kunststoffe (chemisch den Composites verwandt), und zwar Epoxid-Derivate der Acrylsäure, die in der Kieferorthopädie zur Fixierung von Bändern verwendet werden, in verschiedenen Tests auf ihre Karzinogenität und Mutagenität untersucht werden.

Materialien und Methoden

Es werden 4 Testverfahren, die sich nach folgenden Angaben richten, angewendet :

1. In der Vergangenheit konnte durch Arbeiten von NIETERT et al. (55). ZELDIN et al. (8o), KUBINSKI et al. (39), MORIN et al. (51), MORIN und KUBINSKI (5o) und KUBINSKI (35) nachgewiesen werden, daß ein Zusammenhang zwischen der Fähigkeit einer Substanz Komplexe zwischen Nukleinsäuren oder Nukleinsäuren und Proteinen zu bilden einerseits und dem Potential dieser Substanz zur Tumorinduktion andererseits besteht. Die Korrelation liegt bei 9o - 97 %.
2. Eine andere Beurteilungsmöglichkeit ergab sich durch die Arbeiten von GRUNICKE et al. (19), HADDOW (21) und KUBINSKI und MORIN (38). Die Behandlung von Gewebszellen mit einem Karzinogen bewirkt, daß der Anteil der in der wässrigen Phase extrahierbaren zellulären DNA abnimmt.
3. Ein drittes Testverfahren erarbeiteten AMES et al. (2), MC CANN et al. (46) und PURCHASE et al. (6o). Man entdeckte, daß Bakterienstämme, die vor der Behandlung mit karzinogenen Materialien in ihrem Wachstum von Histidingaben abhängig waren, nach der Behandlung mit diesen Substanzen keine Histidingabe in das Nährmedium benötigten, um wachsen zu können.
4. Letztlich wird in der vorliegenden Arbeit das schädigende Potential von karzinogenen Substanzen auf isolierte DNA nach Arbeiten von KUBINSKI und KUBINSKI (37) und KUBINSKI et al. (36) bestimmt.

Es wurden folgende Zellen bzw. Bakterienstämme zu den Tests herangezogen:

E. Coli Q 13, menschliche Hela Zellen, S. typhimurium, Bacillus subtilis 746.
Folgende Materialien wurden getestet:
von einem größeren Hersteller orthodontischer Materialien (Name des Herstellers und Marke des Produkts sind nicht genannt) wurden die Materialien gekauft.
Es wurde Monomer und Katalysator sowohl in flüssiger Form wie auch als Pastenprodukt getestet. Das Verständnis für die chemische Zusammensetzung der Materialien ist begrenzt durch die Angaben des Herstellers, eigene Versuche,das Material zu analysieren,wurden von den Autoren nicht unternommen.
Weiterhin wurde Methylsulfonat als bekanntes Karzinogen getestet, Kontrollversuche mit Proben ohne Testmaterial wurden unternommen.
Ergebnisse :
Zu 1. : Der Anteil der Bindungen DNA-Zelle lag bei den Kontrollversuchen nach 6o Minuten bei 1% und bei Methylsulfonat bei 7o%.
In Anwesenheit des pastenförmigen Monomers war der prozentuale Anteil der Bindung DNA-Zelle stark vergrößert, der Katalysator zeigte eine deutliche wenn auch mäßige DNA-Zell-Bindung.Das Monomer in flüssiger Form zeigte eine geringere Wirkung als die Paste. Die Zugabe von Lysozym oder Leberextrakten vergrößerte die Anzahl der gebildeten Komplexe wesentlich. In der nächsten Versuchsreihe wurden die beiden flüssigen Komponenten (Monomer und Katalysator) gemischt und nach Aushärtung mit Wasser, Äthanol und Dimethylsulfoxid inkubiert.
Die entsprechenden Eluate wurden wie oben getestet : die wässrige Lösung war inaktiv, ein signifikantes Anwachsen der Anzahl der Komplexbildungen wurde jedoch bei dem Äthanol- und besonders bei dem Dimethylsulfoxid-Eluat beobachtet. Keines der drei Eluationsmittel allein vergrößerte die Anzahl der Bindungen DNA-Zelle.

Zu 2. : Hela-Zellen, deren Nukleinsäuren mit ^{3}H markiert waren, wurden dem pastenförmigen Monomer bzw. dem pastenförmigen Katalysator ausgesetzt. Bei Zellen, die durch keine karzinogene Substanzen behandelt worden waren, konnte die DNA, nach Fällung und Extraktion in der wässrigen Phase, zu fast 100% gefunden werden. Nach Behandlung mit Karzinogenen verringerte sich die Rückgewinnung auf 1/3 - 2/3 dieses Wertes. Die Monomer-Paste verhielt sich inaktiv, der pastenförmige Katalysator verhielt sich wie ein Karzinogen.
Zu 3. : In dieser Versuchsanordnung ließen sowohl Monomer (flüssig) wie auch Katalysator (flüssig) die Zahl der Bakterien, die zur Histidinunabhängigkeit mutierten, wesentlich anwachsen.
Zu 4. : Bei Anwesenheit des Katalysators (flüssig) wurde die DNA aller Subtilis-Bakterien (tyrosin-, leucin- und tryptophanabhängig) inaktiviert. Bei Anwesenheit des flüssigen Monomers konnte keine Inaktivierung festgestellt werden.
In separaten Kontrollen ergab sich, daß die DNA, wenn diese allein inkubiert wurde, nicht inaktiviert wurde.

Zusammenfassung

Monomer und Katalysator des getesteten Materials können DNA verändern.
Proteine werden ebenfalls verändert und gegebenenfalls können artifizielle Nukleo-Proteine gebildet werden.
In einigen Fällen konnte bewiesen werden, daß die Aktivität von Katalysator und Monomer in Anwesenheit von Lysozym und speziell Leberextrakten wesentlich zunimmt, was darauf hin weist, daß relativ inaktive Chemikalien in aktive Substanzen umgewandelt werden können (47).
Die vorliegenden Ergebnisse sind nach Angaben der Autoren denen anderer Arbeiten ähnlich, die bei der Untersuchung bekannter Karzinogene erhalten wurden.

4.1.3. Hämolyse-Tests

16. FUJISAWA,S.,IMAI,Y., KOJIMA,K. and MASUHARA,E. : Studies on Hemolytic Activity of Bisphenol A Diglycidyl Methacrylate (BIS GMA).- 1978

Studien über die hämolytische Aktivität von Bis-GMA.-

In-vitro :

Test	Zellkultur
Hämolyse-Test	Blut (Hund)

Material :
Bis-GMA-Composite
MMA-Composite

In-vivo :

Test	Versuchstier

Ziel der Arbeit

Bis-GMA-Monomer wird in kommerziellen Composites in großem Umfang eingesetzt.
Es besteht große Übereinstimmung, daß Composites Pulpaschädigungen verursachen (5, 1o, 7o, 74).
Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, eine Relation zwischen der chemischen Struktur und der hämolytischen Aktivität von Bis-GMA zu finden.

Materialien und Methoden

In frisch gewonnenes, durch Zitronensäure ungerinnbar gemachtes Hundeblut, wurden Scheiben von zwei verschiedenen Composites, und zwar Adaptic (Johnson & Johnson) als Bis-GMA-Typ und Pile A (Shofu Dental Manufactoring Co., Japan) als MMA-Typ, eingebracht.
Das Hundeblut war zentrifugiert und die Erythrozyten mit o.5% iger NaCl Lösung suspendiert.
Die Kunststoffe wurden nach Aushärtung über einen Zeitraum von 24 Stunden in die Erythrozytensuspension ($21^{o}C$) eingebracht.
Nach Inkubation bei $37^{o}C$ wurden die Proben entnommen und die Probenröhrchen bei 3 ooo U/min zentrifugiert, der Überstand wurde in einem Spektrophotometer bei einer Wellenlänge von 545 nm gemessen.
Als Bezugsgröße wurde die ursprüngliche Zellsuspension gewählt, nachdem diese gefroren und aufgetaut war und man hier den Hämolysegrad ermittelt hatte.
Bei den Monomeren wurde nach dem gleichen Prinzip vorgegangen. Weiterhin wurde der Trennungskoeffizient der getesteten Monomere in Wasser-Octanol bestimmt.

Ergebnisse

Es wurde festgestellt, daß mit zunehmendem hydrophoben Charakter, also bei Vorhandensein von aromatischen Komponenten oder Verlängerung des aliphatischen Rests, die hämolytische Aktivität zunahm.
Die Toxizität von Adaptic, dem Bis-GMA-Vertreter, war größer als von dem MMA-Material Pile A.

Bei den Untersuchungen zeigten MMA und EMA die geringste hämolytische Aktivität.

Zusammenfassung

Die Schädigung der Pulpa durch Composites scheint hauptsächlich durch die hämolytische Aktivität von Bis-GMA zu entstehen.
Die Beziehung zwischen hämolytischer Aktivität und dem Trennungskoeffizienten in Octanol-Wasser scheint weiterhin den Schluß zuzulassen, daß die starke hämolytische Aktivität von Bis-GMA wiederum durch die hydrophoben Eigenschaften des Materials zu erklären ist.

17. FUJISAWA,S.,IMAI,Y. und MASUHARA,E. : Löslichkeit und Hämolysegrad als Methoden zur In-vitro-Bewertung von zahnärztlichen Füllungswerkstoffen.- 1978

In-vitro :

Test	Zellkultur / Medium
1. Hämolyse-Test	Erythrozyten (Hund)
	in physiolog NaCl Lg.
2. Löslichkeitstests	in dest. H_2O

Material :
MMA, MMA+ Dimethyl-p-toluidin, Bis-GMA,Flüssigkeiten von Sevriton und Palakav, verschiedene Composites

In-vivo :

Test	Versuchstier

Ziel der Arbeit

Zur biologischen Beurteilung von Kunststoff-Füllungsmaterialien durch In-vitro Tests wird ein Löslichkeits- und ein Hämolyse- Test vorgeschlagen.
Es sollen verschiedene Composites auf MMA- und Bis-GMA-Basis untersucht werden.

Materialien und Methoden

Außer den handelsüblichen Materialien :
Adaptic (Johnson & Johnson, USA)
Epoxylite HL-72 und E.CBA 9o8o (Lee Pharmaceuticals,USA)
Posite (American Consolidated M.F.G. Co., USA)
Palakav (Kulzer & Co., Deutschland)
Sevriton Simplified (Amalgamated Dental Trade Distributors, Ltd.,England)
wurden folgende Monomere getestet :
reine MMA, MMA - 1% Dimethyl-p-toluidin und
die Flüssigkeiten von Sevriton , Palakav und Bis-GMA (Bowen Monomer, Hersteller : Fa. G.-C., Tokyo).

Löslichkeitstests :
Nach den FDI-Spezifikationen (14) wurden Prüfkörper angefertigt. Diese wurden nach 1o Minuten- und 24 Stunden-Lagerung in destilliertem Wasser bei 37°C inkubiert. Die Eluate wurden mit Hilfe eines Absorptionsspektrometers extinktiometrisch bestimmt.

Hämolyse-Test :
Ausgehärtete Materialproben (Lagerungszeit : 1 bzw 24 Std.) wurden mit frischen Erythrozyten aus Hundeblut (verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung) übergossen, bei 37°C inkubiert und zentrifugiert.
Die Extinktion der überstehenden Flüssigkeit wurde bei einer Wellenlänge von 41o, 545 und 578 nm gemessen.
Die Monomere wurden nach dem gleichen Prinzip untersucht, die Lagerung betrug hier jedoch 5 Stunden.

Ergebnisse :

Löslichkeitstests
Bei Produkten auf MMA-Basis waren bereits nach 24 Stunden 7o-8o% der nach 384 Stunden ausgelaugten Gesamt-

menge gelöst.
Bei Bis-GMA-Produkten war nach dieser Zeit eine Lösung von 5o % der Gesamtmenge feststellbar.
Bei den MMA-Produkten fiel auf, daß die Löslichkeitsrate nach einer Lagerung von 24 Stunden bei 37°C wesentlich geringer war als bei der Lagerung bei 21°C.
Die Bis-GMA-Produkte zeigten keine Abhängigkeit der Löslichkeit von der Lagerungstemperatur.

Hämolyse-Test

Polymerisierte Materialien : mit Ausnahme von Sevriton besteht im Hämolysegrad zwischen den beiden Materialgruppen kein Unterschied.
Monomere : in dem Konzentrationsbereich, in dem die Monomere wasserlöslich sind, ergibt sich für Bis-GMA ein höherer Hämolysegrad als für MMA.

Zusammenfassung

Die Materialien auf MMA-Basis bewirken durch die anfänglich größere Löslichkeit eine größere Gewebeschädigung, diese kann jedoch reversibel sein, da die Toxizität rasch abnimmt.
Bei Bis-GMA-Produkten muß davon ausgegangen werden, daß die Toxizität hier länger anhaltend ist, da die Löslichkeit der entsprechenden Substanzen über eine etwas längere Zeit anhält.
Die Autoren sind der Meinung, daß nicht die MMA, sondern vor allem die Katalysatorsysteme für die Toxizität der entsprechenden Materialien verantwortlich sind. Weiterhin heben sie die Gefahr der Falschbeurteilung der biologischen Eigenschaften eines Füllungsmaterials durch Pulpa-Tests hervor, da die Gefahr einer traumatischen Schädigung der Pukpa während der Präparation sehr groß ist.
Der In-vitro Test scheint ihnen ein gewichtiges Hilfsmittel zur biologischen Beurteilung dentaler Materialien zu sein.

63. SCHMALZ,G. : Zellkulturen als Standardverfahren zur Prüfung der Gewebeverträglichkeit zahnärztlicher Materialien.- 1979

In-vitro :

Test	Zellkultur
1. Agar-Diffusions-T.	Maus Fibroblasten
	(L 929)
2. Hämolyse-Test	Blut (Hase)

Material :
verschiedene Composites
und deren Einzelkomponen-
ten

In-vivo :

Test	Versuchstier

Ziel der Arbeit

Drei In-vitro Testmethoden sollen auf ihre Verwendbarkeit als standardisierte Tests zur Beurteilung der Gewebeverträglichkiet zahnärztlicher Materialien untersucht werden.
Zwei bereits empfohlene Verfahren werden einer neuen Testmethode gegenübergestellt (Agar-Diffusionsmethode und Hämolyse- Test gegenüber dem Wachstumsinhibitionstest).

Materialien und Methoden

In der vorliegenden Arbeit werden unter vielen anderen Materialien auch Composites und deren Einzelkomponenten untersucht; hier kamen allerdings nur die Agar-Diffusionsmethode und der Hämolyse-Test zur Anwendung.
Getestet wurden : 12 Composites , 8 Katalysatoren, 3 Produkte zur Schmelzvorbehandlung und 9 Monomere.
In der Zellkultur wurden L-929-Fibroblasten verwendet.
Die Materialien wurden nach einer Liegezeit (Zeitdauer vom Anmischen bis zum Beginn der Experimente) von 3 - 1o Minuten, 1 Stunde, 1 Tag und 7 Tagen getestet.

Agar-Diffusionsmethode :

Eine Zellkultur wird mit Agar abgedeckt, mit Neutralrot gefärbt, zwei Proben sowie eine positive und eine negative Kontrolle werden in größtmöglichem Abstand voneinander auf dem Agar appliziert.
Die schädigende Wirkung einer Substanz wird anhand der "Zone der Entfärbung" und der Zone der Zellzerstörung bestimmt.

Hämolyse-Test

Die Probesubstanz wird in ungerinnbares Hasenblut eingebracht, inkubiert und zentrifugiert. Die Extinktion des Überstandes wird gemessen und mit Positiv- und Negativ-Kontrollen relativiert.

Ergebnisse

Agar-Diffusionsmethode

Im Diffusionstest fällt die niedrige Toxizität von 3 Materialien auf, welche alle den gleichen Basiskunst-

stoff enthalten.
Bei genauer Dosierung und optimaler Durchmischung wird eine Verringerung der Toxizität erreicht.
Die anderen Materialien zeigen bei dieser Versuchsanordnung eine mäßige Toxizität, vergleichbar mit der des Amalgams, geringer als die des Silikatzements.

Hämolyse-Tests

1. Die Katalysatoren weisen eine ausgeprägt hämolytische Aktivität auf, im Diffusionstest zeichnet sich nur ein Katalysator durch erhöhte Toxizität aus.
2. Bei Produkten zur Schmelzvorbehandlung ist ebenfalls eine starke hämolytische Aktivität feststellbar.
3. Monomere wirken mit einer Ausnahme nicht hämolytisch. Im Diffusions-Test erscheinen sie allgemein weniger toxisch als Katalysatoren.
4. Bei den angemischten Materialien weist nur ein Produkt deutliche hämolytische Aktivität auf, bei diesem Produkt verursachte auch der Katalysator eine starke Hämolyse.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Hämolyse-Tests, Diffusionstests und Wachstumsinhibitionstests sind statistisch gesichert.
Die Composites wurden im Wachstumsinhibitionstest nicht untersucht.
Die beste Korrelation zwischen Hämolyse- und Diffusionstest ergab sich bei Substanzen mit großer Toxizität.
Dies weist auf eine geringe Empfindlichkeit des Hamolyse-Tests hin
Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist beim Wachstumsinhibitionstest größer als beim Diffusionstest.
Im Hämolyse-Test fallen die Katalysatoren durch besonders große hämolytische Aktivität auf.

4.1.4. Kombinierte In-vitro- und In-vivo Tests

7o. SPÅNGBERG,L., RODRIGUES,H., LANGELAND,L. and LANGELAND,K. : Biologic effects of dental materials.- 2. Toxicity of anterior tooth restorative materials on Hela cells in vitro.- 1973

Die biologischen Wirkungen dentaler Materialien.- 2. Die Toxizität von Frontzahnfüllungsmaterialien auf Hela Zellen In-vitro.-

In-vitro :

Test	Zellkultur
^{51}Chrom-Freigabe	Hela Zellen

Material :
Addent 12, Addent 35,
Adaptic, Astralit,
Concise, Palakav, Sevri-
ton Simplified, Smile

In-vivo : Es wird auf frühere In-vivo Tests (41,42) verwiesen.

Test	Versuchstier

Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollen früher erhaltene Ergebnisse (41,42) von In-vivo Tests mit Frontzahnfüllungsmaterialien mit Resultaten verglichen werden, die in einer In-vitro Technik erzielt worden sind.

Materialien und Methoden

Die folgenden Füllungsmaterialien wurden geprüft :

Addent 12 (3M Company Dental Products, St. Paul, Minn., Batch 9336-o1C)
Addent 35 (3 M Company, Batch 9o85-o1C)
Adaptic (Johnson & Johnson,New Brunswick, N.J., Batch 11Ko43)
Astralit (Dental Fillings of Brazil S.A., Brazil C.G.C. 33.158.528)
Concise (3 M Company, Batch 1o26o1)
Palakav (Kulzer & Co. GmbH., Bad Homburg, Deutschland, Batch 2477o Le)
Sevriton
Simplified (Amalgamated Dental Trade Distributors,Ltd., London, England, Batch LB1oLC)
Smile (Kerr Manufactoring Company, Romulus, Mich.,Batch 52311-25-3)

Angaben über Kulturen, Nährmedium usw. wurden bereits früher (67,69) gemacht.
In der Zellkultur wurden Hela Zellen verwendet, als Bemessungsgrundlage wurde der ^{51}Chrom-Freigabe-Test gewählt.
In zwei Versuchsreihen, die sich aus der unterschiedlichen Kontaktzeit mit den Zellkulturen ergaben, wurden die Materialien untersucht (Kontaktzeit 4 u. 24 h). Es wurde frisch angesetztes-, 4 Stunden ausgehärtetes und 24 Stunden ausgehärtetes Material in d. Zellkulturen eingebracht und die Chromfreigabe gemessen.

Ergebnisse

Nach einer Kontaktzeit von 4 Stunden ergab sich folgende

Reihe der Produkte, nach zunehmender Toxizität geordnet :

frisch angesetztes Material	4 Stunden ausgeh.Material	24 Stunden ausgeh.Mat.
Concise	Concise	Concise
Adaptic	Palakav	Adaptic
(Kontrolle)	Sevriton	Palakav
Smile	(Kontrolle)	Smile
Addent 12	Adaptic	(Kontrolle)
Addent 35	Smile	Sevriton
Astralit	Addent 12	Addent 12
Sevriton	Addent 35	Addent 35
Palakav	Astralit	Astralit

Nach einer Kontaktzeit von 24 Stunden ergab sich folgende Reihe der Produkte,nach zunehmender Toxizität geordnet :

frisch angesetztes Material	4 Stunden ausgeh.Material	24 Stunden ausgeh.Mat.
(Kontrolle)	(Kontrolle)	(Kontrolle)
Adaptic	Palakav	Sevriton
Concise	Sevriton	Palakav
Smile	Adaptic	Astralit
bei :	Concise	Adaptic
Addent 12,Addent 35	Smile	Concise
Astralit,Sevriton	Astralit	Smile
und Palakav ergab	bei :	Addent 12
sich totale Zell-Lysis, eine Einordnung war deshalb nicht möglich.	Addent 12 Addent 35 ergab sich völlige Zell-Lysis, eine Einordnung war deshalb nicht möglich	Addent 35

Zusammenfassend wird festgestellt, daß das Silikatzement auch nach längerer Aushärtungszeit noch eine gewisse toxische Wirkung beibehält.

Bei den MMA-Kunststoffen fällt auf, daß nach einer kurzen initialen toxischen Phase die Toxizität rasch abnimmt.
Bei Composite-Matrialien (auch bei 2-Pasten-Systemen) hält die Toxizität länger an, wenn auch nicht in dem Maße wie beim Silikatzement.
Beim Silikatzement korrelieren die In-vitro Ergebnisse völlig mit den In-vivo Ergebnissen.
Bei den Kunststoffen auf MMA-Basis liefern In-vitro-und In-vivo Untersuchungen ähnliche Ergebnisse.
Die Composites zeigen frisch angesetzt weniger Zellschädigung als Silikatzement oder MMA-Kunststoffe, es wird aber wie beim Silikatzement eine Toxizität über einen längeren Zeitraum festgestellt.
Eine Korrelation mit den In-vivo Ergebnissen ist schwer erkennbar, ohne Unterfüllung verursachen die Composites Pulpaschädigungen.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse obiger Arbeit sind statistisch gesichert; es wird den In-vitro Tests der Vorzug gegeben, da hier quantifizierbare Aussagen zu erhalten sind und auch die Möglichkeit der Beurteilung einzelner Komponenten gegeben ist.
Es wird deutlich der Nachteil der Gebrauchs-Tests angeführt : eine quantifizierbare Aussage ist hier nach Ansicht der Autoren nicht zu machen.

74. TRONSTAD,L. and SPÅNGBERG,L. : Biologic tests of a methyl methacrylate composite material.- 1974

Biologische Tests eines Methylmethacrylat Composite-Materials.-

In-vitro :

Test	Zellkultur
^{51}Chrom-Freigabe	Hela Zellen

Material :
Polycap, Sevriton Simplified, Concise

In-vivo :

Test	Versuchstier
Pulpa-Irritations-T.	Affe

Ziel der Arbeit

Ein Methylmethacrylat-Composite-Material, ein konventioneller Methylmethacrylat-Kunststoff und ein Composite-Material auf Bowen Basis sollen in einem In-vitro-und in einem In-vivo Test auf ihre biologischen Eigenschaften untersucht werden.

Materialien und Methoden

Untersucht wurden folgende Füllungsmaterialien :
Polycap (Ivoclar,Schaan,Liechtenstein)
Sevriton Simplified (De Trey,Zürich,Schweiz)
Concise (3M Company,St.Paul,USA)

In-vitro Test

Hier wurde nach Methoden gearbeitet, die von SPÅNGBERG (67) und SPÅNGBERG und LANGELAND (69) beschrieben worden sind.
Als Versuchsanordnung wurde die ^{51}Chrom-Freigabe -Methode gewählt.

In-vivo Test

In 55 Zähne junger Affen wurden Kavitäten der Klasse V präpariert. In diese Zähne wurden, in Untersuchungsgruppen zusammengefaßt, die zu testenden Materialien eingebracht. Die Materialien wurden entsprechend den Herstellerangaben verarbeitet.
Nach einer Beobachtungszeit von 8 und 9o Tagen wurden die Zähne entfernt, nach Demineralisation wurden Schnitte gefertigt und diese im Lichtmikroskop beurteilt.

Ergebnisse

In-vitro

Bei einer Kontaktzeit von 4 Stunden mit frisch zubereiteten Materialien verursachte Concise kein Anwachsen der ^{51}Chrom Freigabe, Polycap verursachte eine signifikant erhöhte Chromabgabe, die stärkste Reaktion verursachte jedoch Sevriton.
Nach einer Aushärtungszeit von 4 und 24 Stunden war die Toxizität von Polycap verringert, Sevriton war nach 4 Stunden Härtungszeit geringer toxisch als Polycap.

Nach einer Kontaktzeit von 24 Stunden war die Toxizität von Sevriton und Concise höher als die von Polycap, und zwar unabhängig von der Aushärtungszeit. Concise, frisch zubereitet, verursachte hier einen totalen Zelluntergang.
Frisch zubereitetes Sevriton wurde im 24-Stunden-Kontakzeit-Test nicht bewertet, da es bereits nach 4 Stunden völlige Zell-Lysis verursachte.
Nach einer Kontaktzeit von 24 Stunden hatte der Wert der Toxizität von Concise noch nicht den o-Wert erreicht.
Die Materialien nach zunehmender Toxizität geordnet ergeben folgendes Bild :

Kontaktzeit 4 Stunden

Material frisch	M. 4 Std gehärtet	M. 24 Std. gehärtet
Concise	Concise	Concise
(Kontrolle)	Sevriton	(Kontrolle)
Polycap	(Kontrolle)	Sevriton
Sevriton	Polycap	Polycap

Kontaktzeit 24 Stunden

Material frisch	M. 4 Std. gehärtet	M. 24 Std. gehärtet
(Kontrolle)	(Kontrolle)	(Kontrolle)
Polycap	Polycap	Polycap
Concise	Sevriton	Sevriton
Sevriton :totale Zell-Lysis	Concise	Concise

Nach Aushärtung zeigte Sevriton als MMA-Vertreter eine signifikant geringere Toxizität als Concise, welches ein Material auf Bis-GMA-Basis ist.
Concise zeigte keine initiale Toxizität, sondern eine langanhaltende toxische Wirkung.

In-vivo

Die Reaktionen der Pulpa wurden von 1 - 3 bewertet und zwar als leichte, mäßige und schwere Reaktionen.
Die heftigsten Reaktionen verursachte Sevriton, mäßig toxisch reagierte Concise, während Polycap höchstens

leichte Reaktionen der Pulpa verursachte.
Nach 9o Tagen waren bei Polycap Reparaturvorgänge des Pulpa-Gewebes erkennbar.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen stimmen im wesentlichen mit den Ergebnissen anderer Autoren überein.
Die hier festgestellte starke initiale Toxizität des MMA-Produkts und die verzögert einsetzende länger dauernde Toxizität des Bis-GMA-Produkts ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von FUJISAWA et al.(17).
Der Grund der sehr schädigenden Wirkung von MMA- und Bis-GMA-Produkten ist noch ungenügend geklärt, allgemein bekannt ist aber, daß das Monomer eine stark irritierende Wirkung besitzt.
STANLEY et al. (72) konnten in einem Pulpa-Irritations-Test für die Einzelkomponenten der Composites keine Toxizität nachweisen
Im großen und ganzen scheint, auch nach Ansicht der Autoren, eine Korrelation zwischen den Ergebnissen des In-vitro Tests und des In-vivo Tests zu bestehen.

49. MJÖR,I.A., HENSTEN-PETTERSEN,A. and SKOGEDAL,O.: Biologic evaluation of filling materials. A comparison of results using cell culture techniques, implantation tests and pulp studies.- 1977

Die biologische Beurteilung von Füllungsmaterialien. Ein Vergleich der Ergebnisse beim Gebrauch von Zellkulturtechniken, Implantationstests und Pulpauntersuchungen.

In-vitro :

Test	Zellkultur
1. Agar-Overlay	menschliche , epithel-
2. ^{51}Chrom-Freigabe	ähnliche Zellen
3. Zellkoloniebildung	(NCTC 2544)
4. Wachstumsmessung	

Material :
Silikatzement, Composite,
Zinkoxid-Eugenol

In-vivo :

Test	Versuchstier
Pulpa-Irritations-T.	Affe
Implantations-Test	
(subkutan)	

Ziel der Arbeit

Die vorliegende Untersuchung wurde vorgenommen, um die Ergebnisse des Zellkulturtests, Implantationstests und des Pulpatests miteinander zu vergleichen;hierdurch soll die Beweiserheblichkeit der biologischen Tests für zahnärztliche Füllungsmaterialien beurteilt werden.

Materialien und Methoden

Es wurden 3 Materialien getestet :
Silikatzement (Bio-Trey, De Trey Frères,S.A.,Schweiz)
Concise (Minnesota Mining and Manufactoring Company, USA)
Zinkoxid-Eugenol

In-vitro Tests

Es wurden vier verschiedene Zellkulturtests (HENSTEN-PETTERSEN an HELGELAND, 24) angewendet :
1. ^{51}Chrom-Freigabe
2. Agar-Overlay
3. Wachstumsmessung
4. Zell-Kolonie-Bildung

In-vivo Tests

Implantations-Test:
Nachdem 1omm lange Polyäthylenschläuche mit den zu testenden Materialien gefüllt waren,wurden diese den Versuchstieren subkutan implantiert, nach 7, 3o und 7o/9o Tagen wurden die Tiere getötet, das die Proben umgebende Gewebe wurde nach Fixierung mikroskopisch untersucht.
Pulpa Untersuchungen :
In Affenzähne wurden Klasse V Kavitäten präpariert, die Testmaterialien wurden in diese Kavitäten eingebracht. Nach 1 - 2 Wochen und nach 1 - 1 1/2 Monaten wurden die Zähne extrahiert, Schnitte wurden angefertigt, fixiert und mikroskopisch beurteilt.

Ergebnisse

In-vitro Tests :

Am wenigsten toxisch wirkte das Silikatzement, am meisten toxisch zeigte sich ZnO-Eugenol, während Concise mäßig toxisch war.

Implantations-Test

Testergebnisse, die nach 7 Tagen erhalten wurden, sind nicht berücksichtigt, da die Möglichkeit einer Verfälschung der Beurteilung durch ein operatives Trauma nicht auszuschließen war.
Nach einer Implantationsdauer von 3o bzw. von 7o/9o Tagen war generell feststellbar, daß die toxischen Reaktionen von Silikatzement und ZnO-Eugenol als leicht zu bezeichnen waren, während das Composite-Material eine mäßige Toxizität aufwies.

Pulpa-Untersuchungen

Bei diesen Versuchen konnte die größte Toxizität bei dem Silikatzement festgestellt werden, während ZnO-Eugenol die geringsten negativen Einflüsse auf die Pulpa zeigte.

Korrelation

Alle 3 Testmethoden liefern unterschiedliche Ergebnisse. Eine Korrelation zwischen den 3 Methoden scheint nicht zu bestehen.

Zusammenfassung

Nach Meinung der Autoren können Zellkultur- und Implantationstests nur begrenzt die Gebrauchs-Tests ersetzen.
Es wird der eventuelle Wert von Zellkulturtests angedeutet, wenn diese in Qualitätskontrollen und Entwicklungsprogrammen eingesetzt werden.
Implantations-Tests sollten weiterhin auf ihre Korrelation mit Pulpa-Tests untersucht werden.
Auch die Gebrauchstests sind in ihrer Aussage begrenzt, da die Testmaterialien hier in gesunde Zähne eingebracht werden. Es wird auf die Wichtigkeit von anerkannten internationalen Beurteilungsmaßstäben hingewiesen.

79. WELKER,D., KATENKAMP,D. und NEUPERT,G. : Composite-Füllungsmaterial und Aluminium-Siliko-Polyacrylatzement im biologischen Test.- 1979

In-vitro :

Test	Zellkultur
Wachstumsmessung	embryonale Ratten-
durch	fibroblasten und -
Zellkernzählung	epithelzellen (RL-19)

Material :
Nimetic, ASPA

In-vivo :

Test	Versuchstier
Implantations-Test	Ratte
(subkutan)	

Ziel der Arbeit

Ein nach Angaben der Hersteller verbessertes Composite-Material soll in einem Zellkulturtest und in einem Implantations-Test in seinen toxischen Eigenschaften mit einem Aluminium-Siliko-Polyacrylatzement verglichen werden.

Materialien und Methoden

Getestet wurden :

Nimetic (Espe, Katalysatorpaste C 289, Basispaste C 286)

ASPA (De Trey, Flüssigkeit TD 12 TE, Pulver Nr. 2 FM 630)

In- vitro Test

Es wurden :

a. die angemischten Materialien (nach 60 Sekunden und ausgehärtet nach 24 Stunden) und

b. die Einzelkomponenten der Materialien (gelöst in Dimethylsulfoxid)

für 24 Stunden in Eagle-Medium eluiert und nach Zugabe von 10%igem Kälberserum in die Monolayer Zellkulturen eingebracht.

Um bei ASPA die Säurewirkung als Noxe ausschließen zu können,wurden alle Lösungen und Eluate von ASPA neutralisiert.

In den Zellkulturen wurden embryonale Rattenfibroblasten oder - epithelzellen einer etablierten Linie RL - 19 verwendet.

Implantations-Test

Aus beiden Materialien wurden unter standardisierten Bedingungen zylinderförmige Körper hergestellt und diese Ratten subkutan implantiert.

Nach 8 Tagen, 3, 5 und 18 Wochen wurden die Zylinder und das umgebende Gewebe entnommen, von dem Gewebe wurden Schnitte hergestellt und diese histologisch beurteilt.

Ergebnisse

In- vitro Tests

Das pH korrigierte Eluat von ASPA zerstört nach einer Inkubationszeit von 78 -72 Stunden die epithel- und fibroblastenähnlichen Zellen der Kultur.
Nimetic zeigt unter gleichen Versuchsbedingungen einen wesentlich schwächeren Effekt, die Vitalität der Zellen wird nur unwesentlich verändert.
ASPA-Eluat, pH korrigiert, muß mit Eagle-Medium 1 : 1o verdünnt werden,um einen toxischen Effekt zu vermeiden, bei Nimetic genügt eine Verdünnung von 1 : 5,um eine Zellschädigung auszuschließen.

Implantations-Test

ASPA löst eine ausgeprägte Entzündungsreaktion aus, es sind abgelöste Substanzpartikel erkennbar, um diese herum findet man epitheloid-zellartige Histiozyten, nekrotisches Gewebe, Lymphozyten und Plasmazellen. Nach 3 Wochen wird eine kapselartige Neubildung von Bindegewebe beobachtet. Nach 18 Wochen ist diese stärker ausgebildet, die Entzündungszellen sind nur noch in geringer Zahl vorhanden, die Entzündungsreaktion um die oben erwähnten abgelösten Substanzpartikel besteht abgeschwächt fort.
Nimetic bewirkt eine schwächere Entzündungsreaktion. Nach einer Implantationszeit von 8 Tagen sind histologisch ebenfalls Histiozyten, Lymphozyten und Plasmazellen zu sehen, Granulozyten werden selten gefunden. Nach 3 und 5 Wochen sind die histologischen Bilder gleich, lediglich in den äußeren Kapselbezirken befinden sich noch Entzündungszellen. Nach 18 Wochen entsprechen sich die histologischen Bilder von ASPA und Nimetic, bei Nimetic fehlen aber die perikapsulären Granulome.Eine Partikelabsprengung hat bei diesem Material nicht stattgefunden. Die Faserkapsel hat einen geringeren Durchmesser als bei ASPA. Nimetic hat eine größere Gewebeverträglichkeit als ASPA und ist auch gewebefreundlicher als andere Composite-Materialien(78).

Zusammenfassung

Bei Versuchen mit implantierten Glaszylindern hat sich in einer Zeit von 5 Wochen ebenfalls eine Gewebereaktion mit entzündlichen Erscheinungen ergeben, so daß man davon ausgehen kann, daß materialspezifische Reaktionen beim Implantations-Test erst nach einer Zeit von 5 Wochen erkennbar sind.
Die akute Toxizität der Composites scheint mit der initialen Löslichkeit dieser Materialien einherzugehen.
Bei Implantations-Tests muß zwischen einer materialspezifischen Antwort des Gewebes und der allgemeinen Fremdkörperreaktion unterschieden werden.
Der Implantations-Test ist in der Beurteilung der chronischen Toxizität aussagefähig, während der Zellkulturtest bei akuter Toxizität die besseren Ergebnisse liefert.
Eine Korrelation zwischen den Aussagen aus beiden Tests kann sehr wohl dürftig sein, da man die initiale Toxizität beim Implantations-Test nicht beurteilen kann.
Die Übereinstimmung der Ergebnisse in verschiedenen Arbeiten der Autoren (57,77,78) läßt auf eine hohe Reproduzierbarkeit bei der gewählten Versuchsform im Zellkulturtest schließen.

78. WELKER,D., NEUPERT,G. und KATENKAMP,D. : Zell- und Gewebereaktionen auf Komposits und weiterentwickelte restaurative Kunststoffe (Isosit) im biologischen Experiment.- 1980

In-vitro :

Test	Zellkultur
Wachstumsmessung	embryonale Rattenfibro
durch	blasten und - epithel-
Zellkernzählung	ähnliche Zellen
	(RL- 19)

Material :
Isopast,Isocap,Isolux,
Cosmic, Estic, Evicrol,
Nimetic

In-vivo :

Test	Versuchstier
Implantations-Test	Ratte
(subkutan)	

Ziel der Arbeit

Die Toxizität neu entwickelter restaurativer Materialien (Isosit) soll mit Hilfe eines Zellkultur- und eines Implantations-Tests qualitativ und quantitativ ermittelt werden.
Die Toxizität dieses Materials soll mit der herkömmlicher Composites verglichen werden.

Materialien und Methoden

Untersucht wurden die gemischten Materialien wie auch deren Einzelkomponenten. Folgende Produkte wurden getestet :

Isopast	Paste-Paste-System	(Vivadent, Liechtenstein)
Isocap	Paste-Paste-System	(Vivadent)
Isolux	Einkomponentenmaterial zur UV-Lichthärtung	(Vivadent)
Evicrol	Pulver-Flüssigkeit	(Leĉica Dental)
Cosmic	Paste-Paste-System	(De Trey)
Estic	Paste-Paste-System	(Kulzer)
Nimetic	Paste-Paste-System	(Espe)

Alle Materialien wurden unter standardisierten Bedingungen verarbeitet.

In-vitro Test

In den Zellkulturen wurden embryonale Rattenfibroblasten aus der 3. - 6. Subkultur und epithelähnliche Zellen aus einer etablierten Zellinie der Ratte, RL-19, verwendet. Die Zellen wuchsen als Monolayer-Kulturen. Das Untersuchungs- und Auswertungsprinzip wurde bereits an anderer Stelle von NEUPERT und WELKER (53) und SCHMALZ (62) beschrieben.
1. 6o Sekunden nach Zubereitung wurden die Mischungen der entsprechenden Materialien in 1o ml Eagle-Medium eingebracht und bei 37°C für 24 Stunden inkubiert. Das Eluat wurde filtriert und vor Zugabe zur Monolayer-Zellkultur mit 1o%igem Kälberserum ergänzt.
2. Die Einzelkomponenten der Materialien wurden in Dimethylsulfoxid gelöst und in einer Konzentration von 1% dem physiologischen Medium zugegeben.

Implantations-Test

Nach bereits beschriebener Methode (7o) werden zylinderförmige Materialproben bei Ratten subkutan implantiert. Nach 8 Tagen, 3 Wochen und 18 Wochen werden Präparate gefertigt und diese histologisch beurteilt.

Ergebnisse

Zellkulturtest

Zu 1. : Die Eluate der Composites lassen nach einer Inkubationszeit von 48 Stunden in beiden Zellkulturen die Zellen absterben, Schädigungen, die von Nimetic verursacht werden, sind reversibel.

Das Isosit-Eluat führt zu keiner Zellschädigung. Bei den einzelnen Composites können Unterschiede in der Toxizität festgestellt werden :

bei Nimetic genügt eine Verdünnung des Eluats mit Eagle-Medium von 1:2 bis 1:1, um eine Schädigung zu vermeiden; um den gleichen Effekt zu erzielen, muß Cosmic und Estic auf 1:5 und Evicrol sogar auf 1:6 verdünnt werden.

Alle Eagle-Eluate der Composite-Komponenten wirken cytotoxisch, mit Ausnahme des Evicrol-Pulvers.

Zu 2. : Bei den Isosit-Materialien ergibt nur das Eagle-Eluat der in Dimethylsulfoxid gelösten Flüssigkeit von Isocap eine Zellschädigung.

Implantations-Test

Die stärksten Entzündungserscheinungen verursacht Evicrol, alle anderen Präparate unterscheiden sich in ihrer Wirkung nicht sehr.

Isocap und Isopast induzieren einen länger anhaltenden Entzündungsprozeß als Cosmic, Estic und Isolux.

Zusammenfassung

Eine Korrelation zwischen den Ergebnissen des Zellkulturtests und des Implantations-Tests ist nicht zu erkennen. Während im Zellkulturtest eine Einordnung der getesteten Materialien nach Toxizität möglich ist, ist dieses beim Implantations-Test nicht gegeben. Nimetic fällt durch besonders geringe Toxizität auf. Toxische Wirkungen der Isosit Eluate sind nicht nachweisbar.

4.2. In-vivo Tests

4.2.1. Tests zur systemischen Toxizität

34. KONDAUROV,V.N. und LAPPO,V.G. : Methoden zur Einschätzung der toxischen Eigenschaften polymerer Füllungsmaterialien.- 1978

In-vitro :

Test	Zellkultur
.	

Material :
verschiedene Composites

In-vivo :

Test	Versuchstier
Beurteilung von Funk-	Ratte,
tionsverschiebungen	Meerschweinchen
des Organismus, nach	
Gabe von Composite-	
Eluaten	

Ziel der Arbeit

Es sollen versteckte Wirkungen von Composites gefunden werden, die mit den üblichen Testmethoden nicht ermittelt werden können.

Materialien und Methoden

Als Versuchstiere wurden männliche Meerschweinchen und Ratten verwendet.
An Materialien wurden getestet :
Epoxidharz mit Diäthylentriamin (DTA)
Epoxidharz mit Orthooxybenzyläthylendiamin (AF-2)
und eine
Epoxid-Acrylat-Komposition.
15 Minuten nach Anmischen der Materialien wurden diese mit Trinkwasser bei einer Temperatur von 36-37°C für 24 Stunden inkubiert. Das Eluat wurde den Tieren entweder eingeflößt oder intraperitoneal injiziert.
Nach Belastung des Organismus durch Hunger oder Alkohol wurde zur Beurteilung eventueller Wirkungen die Gewichtsdynamik der Tiere, der Histamingehalt des Blutes oder die eosinophile Reaktion des Blutes herangezogen.

Ergebnisse

Die Hungerbelastung konnte keine schädliche Wirkung der aus den Polymeren gelösten Stoffe deutlich machen, bei der Analyse des Histamingehaltes des Blutes der mit Alkohol belasteten Tiere ergab sich jedoch ein von der Kontrollgruppe verschiedener Wert für Materialien, die DTA und AF-2 enthalten.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse wurden statistisch gesichert.
Daß Composites hämolysierende Eigenschaften aufweisen können, ist durch die Arbeit von FUJISAWA et al. (16) deutlich geworden.

4.2.2. Implantations-Tests

76. WELKER,D., KATENKAMP,D. und NEUPERT,G. : Bindegewebsreaktionen nach Implantation von Composite-Füllungsmaterial und Silikatzement.- 1977

In-vitro :

Test	Zellkultur

Material :
Cosmic, Estic, Frontasil,
Silicap

In-vivo :

Test	Versuchstier
Implantations-Test	Ratte
(subkutan)	

Ziel der Arbeit

Nach Implantation von ausgehärteten Composite- und Silikatzement-Probekörpern in das subkutane Gewebe von Ratten sollen die Reaktionen des Bindegewebes auf diese Materialien qualitativ vergleichend beurteilt werden.

Materialien und Methoden

Als Testmaterialien wurden die Composites :
Cosmic (De Trey GmbH)
Estic (Kulzer & Co. GmbH) und die Silikatzemente :
Frontasil (VEB Leipziger Arzneimittelwerk)
Silicap (Vivadent, Liechtenstein) verwendet.
Die Füllungsmaterialien wurden unter standardisierten Bedingungen angemischt und in einen Polyäthylenschlauch gebracht.
Nach 24 Stunden Aufbewahrung wurden die Prüfkörper (nach Entfernung der Schläuche) Ratten subkutan implantiert.
Nach 8 Tagen, 3,5 und 18 Wochen wurden die Probekörper mit dem umgebenden Gewebe entfernt. Vom Gewebe wurden Schnitte angefertigt und diese mikroskopisch untersucht.

Ergebnisse

Silikatzemente :
nach 5 und 18 Wochen ist die Gewebeantwort auf beide Materialien gleich, nach 1 Woche Implantationszeit war die Reaktion auf Frontasil heftiger als auf Silicap.
Bei einer von gleichen Autoren an anderer Stelle besprochenen Arbeit (57) ergibt sich bei In-vitro Tests ebenfalls eine stärker toxische Wirkung von Frontasil gegenüber Silicap.
Composites :
Die entzündlichen Reaktionen des Gewebes sind bei Estic und Cosmic gleich.Nach einer Woche Implantationszeit ist eine geringe Reaktion erkennbar, nach 3 Wochen ist nur noch eine leichte Entzündung feststellbar, die

nach 5 Wochen weiter abgenommen hat. Nach 18 Wochen finden die Autoren nur noch eine zarte Bindegewebskapsel.

Zusammenfassung

WELKER et al. haben in einer anderen Arbeit (77) das Composite-Material Evicrol in einem Implantations-Test mit anderen Composites verglichen. Hier fiel Evicrol durch heftige und lang andauernde schädigende Wirkung auf. Die Autoren weisen darauf hin, daß die Composite-Materialien als uneinheitliche Materialgruppe aufzufassen sind.
Die hier festgestellte toxische Wirkung der beiden Composite-Materialien Cosmic und Estic auf das subkutane Gewebe von Ratten kann als leicht bezeichnet werden.

77. WELKER,D., KATENKAMP,D. und NEUPERT,G. : Biologisch-experimentelle Untersuchungen von Füllungswerkstoffen unter besonderer Berücksichtigung des Composite-Materials Evicrol.- 1979

In-vitro :

Test	Zellkultur

Material :
Evicrol

In-vivo :

Test	Versuchstier
Implantations-Test	Ratte
(subkutan)	

Ziel der Arbeit

Probekörper aus Evicrol sollen durch subkutane Implantation bei Ratten mit anderen Composites auf ihre Gewebeverträglichkeit untersucht und verglichen werden.

Materialien und Methoden

Es wurden Probekörper aus Evicrol (Lečiva-Dental, Praha, Charge : Pulver und Flüssigkeit Nr. 28oo876) in Polyäthylenschläuchen gefertigt.
Nach Entfernung der Schläuche wurden die Probekörper bei Ratten subkutan implantiert. Es wurden Probekörper in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen Pulver : Flüssigkeit getestet.(Aushärtungszeit : 24 Stunden).
Das Testmaterial mit umgebendem Gewebe wurde nach 8 Tagen, 3,5 und 18 Wochen entfernt, fixiert, die angefertigten Schnitte wurden mikroskopisch beurteilt nach
a. exsudativen Entzündungsreaktionen
b. Bildung von Bindegewebsfasern.

Ergebnis

Nach 8 Tagen ist eine mäßige,exsudative Entzündung erkennbar, es finden sich Histiozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und neutrophile Granulozyten im Gewebe ein. Die Bindegewebsfasern sind nur gering vermehrt. Ferner erkennt man im Mikroskop einzelne kleine Granulome, die sich um die vom Hauptzylinder abgetrennten kleinen Substanzpartikel bilden..
Nach 3 Wochen hat die Stärke der Entzündung abgenommen, die qualitative Zusammensetzung des Exsudates ist nahezu unverändert, Kollagenfasern sind deutlich vermehrt zu erkennen.
Im lockeren Bindegewebe der Kapselumgebung sind kleinere Granulome erkennbar, in diesen befinden sich isolierte Substanzpartikel des Hauptzylinders.

nach 5 Wochen ist das mikroskopische Bild unverändert, die Bindegewebsfasern sind jedoch vermehrt und verstärkt.
nach 18 Wochen sind immer noch Anzeichen einer fortdauernden Entzündung zu erkennen. Lymphohistiozytäre Entzündungsfiltrate umgeben die Kollagenfaserkapsel. Die oben erwähnten Granulome haben sich nicht verändert.

Zusammenfassung

In anderen Arbeiten der Autoren wurden Glaszylinder (79), Estic und Cosmic (76), Nimetic(79) sowie Silikatzement (76) und Aluminium-Siliko-Polyacrylatzement (79) implantiert und histologisch nach obigen Kriterien beurteilt.
Eingeordnet nach Gewebereaktion im Sinne einer stärkeren Antwort ergibt sich folgende Reihe :
Glaskörper
Composites
Al-Siliko-Polyacrylatzement
Silikatzement.
Bei den Composite-Materialien fällt Evicrol mit den stärksten Reaktionen auf. Hier spielen die unterschiedlichen Mischungsverhältnisse Pulver : Flüssigkeit bei der Gewebereaktion keine Rolle. Es fiel aber auf, daß bei Evicrol bei hohen Pulverbeimengungen schon nach 8 Tagen in den Präparaten Materialpartikel in geringer Entfernung zum Hauptzylinder erkennbar waren. Um diese herum bildete sich Granulationsgewebe; diese Beobachtung konnte bei anderen Composites nicht gemacht werden.
Nach Meinung der Autoren können für dieses Phänomen folgende Faktoren verantwortlich sein :
Feuchtigkeit, Alteration, enzymatische Einflüsse. Letzteres scheint besonders interessant, ATHAS et al. (3) konnten eine enzymatisch verursachte Veränderung bei inerten Materialien nachweisen.

64 b. SCHMALZ,G. and SCHMALZ,CH. : Toxicity tests on dental filling materials.- 1981

Toxizitäts-Tests bei zahnärztlichen Füllungsmaterialien.-

In-vitro :

Test	Zellkultur

Material :
Amalcap, Spher-A-cap,
Amalcap non-γ-2,
Compocap, Isopast.

In-vivo :

Test	Versuchstier
Implantations-Test	
(intramuskulär)	Kaninchen

Ziel der Arbeit :

in einem Implantationstest sollen zwei neu entwickelte Füllungsmaterialien (1 Amalgam und 1 Composite) mit schon eingeführten Materialien hinsichtlich ihrer biologischen Verträglichkeit verglichen werden.
weiterhin soll untersucht werden, ob eine Testmethode,die schon seit 197o Teil der Pharmacopeia der USA ist, als Standardmethode zur Prüfung der biologischen Eigenschaften dentaler Materialien geeignet ist.

Materialien und Methoden :

Getestet wurden folgende Materialien :

1. Ein fein gespäntes Alloy, Amalcap (Vivadent,Schaan/Liechtenstein.Batch 12o977F237321)
2. Ein Kugel-Alloy, Spher-A-Cap (Kerr Sybron Corporation, Michigan, USA. Batch o5o4763o7o).
3. Ein disperses Alloy, Amalcap non-γ-2 (Vivadent,Schaan/Liechtenstein. Batch o9o277 412).
4. Ein konventionelles Composite, Compocap (Vivadent,Schaan/Liechtenstein. Batch o1o277 425).
5. Ein neues Composite-Material mit hauptsächlich organischen Füllern, Isopast (Vivadent,Schaan/Liechtenstein. Batch Base o3o577; Batch Catalyst o6o577).

Als Negativ-Kontrolle wurde glasiertes Porzellan und als Positiv-Kontrolle ein bekannt toxischer Polyvinylchlorid-Kunststoff verendet.
Alle Materialien, ausgenommen Isopast, wurden in Kapseln geliefert.Die Materialien wurden entsprechend den Angaben der Hersteller gemischt, nach Alterungszeiten(Alterungszeit= der Zeitraum zwischen Anmischen der Materialien und Beginn des Experiments) von 5 und 6o Minuten, 1 und 7 Tagen wurde das Material,wie durch LAWRENCE et al.(42a) beschrieben, in die paravertebrale Muskulatur von Kaninchen implantiert. Bei dieser Methode werden zylindrisch geformte Materialproben in die Muskulatur eingebracht.

Nach einer Implantationsdauer von 7 Tagen wurde die biologische Reaktion des Gewebes makroskopisch und mikroskopisch nach folgendem Schema vorgenommen :

1. Keine oder ungewisse Reaktion, wie bei den Negativ-Kontrollen.
2. Mäßige Reaktion, stärker als bei den Negativ-Kontrollen, aber nicht so stark wie bei den Positiv-Kontrollen.
3. Starke Reaktion, ähnlich der Reaktion auf die Positiv-Kontrollen.

Zur histologischen Beurteilung wurden Proben in Formalin fixiert, mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt und nach folgenden Kriterien beurteilt :

a. Größe der Zone der Reaktion
b. Grad der Nekrose
c. Grad der Zell-Infiltration.

Statistische Analysen wurden durchgeführt.

Ergebnisse

Makroskopische Beurteilung :

Hier zeigen die Amalgame eine signifikant stärkere Anfangsreaktion als die Composites.

Nach einer Alterungszeit von 5 Minuten zeigt das neue Material Isopast eine stärkere Reaktion als das konventionelle Compocap.

Nach einer Alterungszeit von 1 Stunde wird ein Absinken der Toxizität von Isocap und den Amalgamen beobachtet, lediglich das non-γ- 2 Amalgam zeigt ein Anwachsen der Toxizität.

Mit anwachsender Alterungszeit wird bei den Amalgamen eine Abnahme der Toxizität beobachtet, die Composites zeigen diesen Effekt nicht.

Nach einer Alterungszeit von 7 Tagen ist die Reaktion des Gewebes auf die getesteten Füllungsmaterialien nicht signifikant unterschiedlich zu den Negativ-Kontrollen, lediglich das non-γ-2 Amalgam zeigt einen leicht toxischeren Effekt als die beiden anderen Amalgame, wie auch Isopast leicht toxischer wirkt als Compocap.

Histologische Beurteilung

Wie die makroskopischen Beobachtungen erwarten lassen, zeigen alle Amalgame zunächst eine starke Reaktion.
Das non-γ- 2 Material zeigt eine geringere Zellinfiltration von eosinophilen Granulocyten als die Negativ-Kontrollen.
Nach einer Alterungszeit von 1 Stunde kann eine Abnahme der Toxizität der Amalgame und des Isopast festgestellt werden.
Nach einer Alterungszeit von 7 Tagen kann die Toxizität der beiden Composites signifikant unterschieden werden.
Durch eine Trend-Analyse wird festgestellt, daß die Alterungszeit keinen Einfluß auf den Toxizitätsgrad der Composites hat, bei Amalgamen stellt sich dieses Phänomen umgekehrt dar.

Zusammenfassung

Die zu den Amalgamen vergleichsweise geringe Toxizität der Composites ist in Übereinstimmung mit Ergebnissen von KLÖTZER et al. (33) mit Compocap und von RIETHE et al.(6oa) mit Isocap.
In beiden Arbeiten verursachten die Füllungswerkstoffe bei Affenzähnen keine oder nur eine geringe Reaktion der Odontoblasten, in beiden Veröffentlichungen wird jedoch bei Verwendung von Composites eine Unterfüllung empfohlen.
Ähnliche Ergebnisse wurden bei der klinischen Prüfung der Gewebsverträglichkeit von Composites von SCHMALZ (64a) erhalten.
Der Unterschied des Toxizitätsgrades der beiden Composites ist nicht leicht zu erklären, frühere Untersuchungen von SCHMALZ (64a) haben jedoch gezeigt, daß Kapsel Materialien, maschinell gemischt, eine geringere Toxizität aufweisen als handgemischte Materialien.
Die erhaltenen Ergebnisse stimmen generell mit den In-vivo Ergebnissen überein, die SCHMALZ (64a) bereits veröffentlichte.
Es konnte gezeigt werden, daß bei zunehmender Alterungszeit die Toxizität der Amalgame abnimmt, während sich die Toxizität der Composites mit zunehmender Alterungszeit nicht wesentlich ändert.

4.2.3. Tests zu allergisierenden Eigenschaften

52. NATHANSON,D. and LOCKHART,P. : Delayed extra-oral hypersensitivity to dental composite-material.- 1979
Die verzögerte extraorale Hypersensitivität auf dentale Composite-Materialien.-

32. KATZ,R.A. : Soft tissue reaction to a composite-resin splint.- 1977
Die Weichgewebereaktion auf eine Composite-Schiene.-

In-vitro :

Test	Zellkultur

Material :

In-vivo : Es wird über zwei klinische Fälle berichtet; hier wurden allergische Reaktionen durch Composite-Materialien hervorgerufen.

Test	Versuchstier

NATHANSON & LOCKHART (52) beschreiben einen Fall, in dem eindeutig eine Allergie auf Composite-Materialien nachgewiesen werden konnte.
Obwohl Methyl-Methacrylat-Monomer, Epoxy-Harz, Hydrochinon, tertiäres Amin und Peroxid als potentielle Allergene bekannt sind, findet man in der Literatur kaum Hinweise auf Allergien,die durch Composite-Materialien ausgelöst wurden.
Bei einer gesunden 30jährigen Frau wurde ein Patch-Test mit Adaptic (Johnson & Johnson) und Nuvafil (The L.D. Caulk Company) durchgeführt, nachdem sich durch eine über 4 1/2 Jahre hinziehende Behandlung bei verschiedenen Zahnärzten der Verdacht auf eine Epoxy-Allergie ergeben hatte.
Proben von Adaptic und Nuvafil wurden auf die ventrale Seite des Unterarms gebracht. Die Reaktionen wurden von 1 - 4 eingeteilt. Nach 24 Stunden ergab die Adaptic Probe eine Reaktion der Haut von 1-2 und die von Nuvafil von 1.
Nach 48 Stunden reagierte die Haut auf Adaptic mit 3-4 und auf Nuvafil mit 3. Die Proben mußten wegen zu starker Schwellung entfernt werden.
Eine Woche später wurde bei der Patientin ein Allergietest mit kalt härtenden Kunststoffen und Silikatzement unternommen, in keinem Fall zeigte sich eine allergische Reaktion, eine Rötung der Haut um die Proben herum wurde als Hypersensitivität,eventuell durch Druck,interpretiert.
Die defekten Zähne wurden nun mit einem kalthärtenden Kunststoff versorgt, nachdem die Mundhöhle und die Patientin selbst während der Behandlung mit einem Gummituch abgedeckt worden war.
Die Patientin blieb nun beschwerdefrei.

Einen anderen Fall schildert KATZ (82). Hier wurde nach Eingliederung einer Composite-Schiene zur Fixierung der unteren Frontzähne bei einer 45 Jahre alten Patientin, bei der eine Penicillin-Allergie

bekannt war, eine Schwellung der Unterlippe mit begleitendem starken Juckreiz festgestellt.
Die Schwellung erfaßte dann auch die Oberlippe.
Nach 36 Stunden verschwand zwar die Schwellung, der Juckreiz bestand jedoch fort.
Die Schiene wurde nun entfernt, nach weiteren 36 Stunden waren die Beschwerden symptomlos verschwunden.

4.2.4. Pulpa-Irritations-Tests

33. KLÖTZER,W.T., ROSENDAHL,R. und RIETHE,P. : Komposit-Füllungsmaterialien im Tierversuch.- 1977

In-vitro :

Test	Zellkultur

Material :
Estic, Compocap, Bondal

In-vivo :

Test	Versuchstier
Pulpa-Irritations-T.	Rhesus Affe

Ziel der Arbeit

Die Composite-Kunststoffe Estic, Compocap und der Polyacrylatzement Bondal sollen im Tierversuch auf ihre Pulpaverträglichkeit untersucht werden.

Materialien und Methoden

getestet wurden folgende Materialien :
Estic (Kulzer)
Compocap (Vivadent)
Bondal (Vivadent)

In 97 artifiziell hergestellte Zahnhalskavitäten wurden die Materialien eingebracht,
Bondal wurde mit Amalgam abgedeckt.
Die Composites wurden mit und ohne Unterfüllung (Bondal) getestet. Die Reaktion der Pulpa wurde nach Schwere von o - 3 bewertet.

Ergebnisse

Bondal kann als pulpafreundliches Material bewertet werdenund ist als Unterfüllungsmaterial geeignet.
Estic zeigt ohne Unterfüllung eine mäßige Reaktion, nach 65 Tagen überwiegen reparative Veränderungen, wenn auch vereinzelt Leukozyten festgestellt werden (bakterielle Perkolation oder anhaltender toxischer Einfluß des Matrials). Mit Unterfüllung (Bondal) verursacht das Material keine nennenswerten Pulpaveränderungen.
Compocap kann wie Estic beurteilt werden.

Zusammenfassung

Die Composites verursachen ohne Unterfüllung mäßige Pulpareaktionen, die nach 2 Monaten weitgehend ausgeheilt sind. Pulpareaktionen auf Silikatzemente (vergangene Studien) sind wesentlich stärker und zeigen über einen längeren Zeitraum geringere Ausheilungstendenz. Durch Unterfüllungen (z.B. Bondal) können Pulpareaktionen fast völlig ausgeschlossen werden.

Die hier getroffene Beurteilung der Composites stimmt mit vielen Autoren überein :
nach initialer Toxizität nimmt diese im Verlauf der Zeit rasch ab.

72. STANLEY,H.R., BOWEN,R.L. and FOLIO,J. :
Compatibility of Various Materials with Oral Tissues.
II. Pulp Responses to Composite Ingredients.-
1979

Die Kompatibilität verschiedener Materialien mit oralem Gewebe.
II. Pulpa-Reaktionen auf Composite-Ingredientien.

In-vitro :

Test	Zellkultur

Material :
Ingredientien der Composites

In-vivo :

Test	Versuchstier
Pulpa-Irrtations-T.	Affe

Ziel der Arbeit

Es wurden 8 Ingredientien, die in handelsüblichen Composites enthalten sind, auf ihre Wirkung, die sie auf die Pulpen von Affenzähnen zeigten, untersucht.

Materialien und Methoden

getestet wurden :
Bis-GMA, Triäthylenglycoldimethacrylat,
Barium-Silikat, Monomethyläther des Hydrochinon,
Benzoylperoxid, N,N-Bis 2 Hydroxyäthyl-p-toluidin,
Methyläther des Benzoin,
2 Hydroxy-4-Methoxybenzophenon.
Als Versuchstiere wurden Affen (Macaca fascicularis) gewählt.
In die 8 Quadranten zweier Affen wurden in die Backenzähne Kavitäten der Klasse V präpariert, die Testmaterialien wurden dann in die Kavitäten eingebracht. Danach wurden die Kavitäten mit einer Goldfolie und ZnO-Eugenol provisorisch verschlossen.

Ergebnisse

Die Pulpareaktionen waren unerwartet und überraschend : keine der acht einzelnen Komponenten hatte nach einem Zeitintervall von 21 Tagen einen bemerkenswerten Einfluß auf die Pulpa. Bei einer Antwortskala von o - 4 lagen sämtliche Reaktionen zwischen o.o und o.5. In diesem Bereich zeigten die deutlichsten Reaktionen der UV-Absorber, der UV-Aktivator und das Benzoyl-Peroxid.

Zusammenfassung :

Von den Autoren werden weitere Studien vorgeschlagen, um zu klären, ob Reaktionen zwischen einzelnen Komponenten für die entzündliche Reaktion der Pulpa bei den ausgehärteten Proben verantwortlich zu machen sind.

75. VALCKE,C.F., CLEATON-JONES,P.E., AUSTIN,J.C., PAIN,E. and VIEIRA,E. : The pulpal response to an experimental luting resin.- 1980

Die Reaktion der Pulpa auf einen experimentellen lichthärtenden Kunststoff.-

In-vitro :

Test	Zellkultur

Material :
Nobetec, Cavitec,
Super Syntrex,
Experimenteller Kunst-
stoff

In-vivo :

Test	Versuchstier
Pulpa-Irritations-T.	Affe

Ziel der Arbeit

Es soll ein Kunststoff getestet werden, der Urethan-Dimethacrylat enthält. Dieses besitzt einen niedrigen Diffusions-Koeffizienten.
Es wird erwartet, daß dieses Composite-Material eine geringere Toxizität als andere aufweist, da es im Gegensatz zu diesen keine hochflüchtigen Monomere enthält.

Materialien und Methoden

Die angewendete Methode basiert auf empfohlenen standardisierten Praktiken für biologische Beurteilung dentaler Materialien der "American Dental Association" von 1972.
Bei 24 Affen wurden in alle 8 Schneidezähne Kavitäten präpariert.
Als Füllungsmaterialien wurden verwendet :
Zno-Eugenol als Negativ-Kontrolle
Silikatzement als Positiv-Kontrolle und UV- härtender Kunststoff als zu beurteilendes Material.
Folgende Marken kamen zur Verwendung :
Nobetec (Bofors, Nobel Pharma, Schweden)
Cavitec (Kerr Mfg. Co.,Romulus,Michigan, USA)
Super Syntrex (Amalgamated Dental, England)
Experimenteller Kunststoff (Urethan-Dimethacrylat, Vivadent,Schaan, Liechtenstein)
Nach 2, 28 und 56 Tagen wurden von den behandelten Zähnen Präparate angefertigt und diese histologisch beurteilt.
Die Pulpaveränderungen wurden in die Kategorien o-3 eingeteilt. In die Beurteilung ging die Anwesenheit von Entzündungszellen wie auch die Bildung von Sekundärdentin ein.

Ergebnisse

Die Mehrzahl der Kavitäten, welche mit Cavitec gefüllt worden waren, waren entweder völlig oder teilweise leer, als die Proben entnommen wurden.Da Cavitec vom

Hersteller als Liner gedacht ist, trifft diesen keine Schuld. HEYS et al. (72) haben in einem Versuch ebenfalls Cavitec verwendet, das Material jedoch mit einer dünnen Amalgamschicht abgedeckt.
Die 48 Cavitec-Proben wurden verworfen, andere Proben wurden aus anderen Gründen ebenfalls nicht verwertet. Zur Beurteilung waren schließlich 1o5 Proben verfügbar. Die durchschnittliche Pulpareaktion zeigt Übereinstimmung mit den von STANLEY (71) aufgestellten Kriterien.

Odontoblasten-Veränderung

Unter der Kunststoffüllung konnte nach 2 Tagen eine Verlagerung der Odontoblastenkerne des Pulpagewebes festgestellt werden.
Nach 28 Tagen war die stärkste Reaktion bei Syntrex zu sehen, die geringste Reaktion zeigte sich bei dem Testkunststoff.
Nach 56 Tagen war bei keiner Probe eine Veränderung erkennbar.

Oberflächliche Entzündung

Bei dem Testkunststoff zeigte sich eine größere Infiltration von Entzündungszellen in die Odontoblasten-Schicht und das sich darunter befindliche Pulpagewebe, die Infiltration war nach 2 Tagen bei Nobetec am geringsten. Nach 28 Tagen war die Infiltration bei Nobetec am kleinsten und bei Syntrex am größten, für den Testkunststoff ergab sich ein Wert, der zwischen diesen beiden lag. Nach 56 Tagen war bei keiner der 56 Proben eine oberflächliche Entzündung feststellbar.

Tiefe Entzündung

Die Infiltration der Entzündungszellen in das tiefe Gewebe war ähnlich der im oberflächen Gewebe, nach 28 und 56 Tagen waren die Ergebnisse identisch.

Sekundär Dentin

Eine fortgeschrittene Bildung von Sekundär-Dentin wurde überwiegend bei den Proben nach 28 und 56 Tagen gefunden.

Die Annahme, daß der neue Kunststoff weniger toxisch ist als die anderen Composite-Materialien,hat sich nicht bestätigt.
In den Proben, die nach 2 Tagen entnommen wurden, zeigte dieser Kunststoff eine größere Wirkung auf die Pulpa als das Silikatzement oder ZnO-Eugenol.
Nach 28 Tagen war die Reaktion vermindert, nach 56 Tagen konnten keine Entzündungszellen mehr festgestellt werden.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden statistisch abgesichert.
Eine große Anzahl von Veränderlichen kann die Ergebnisse von Pulpa-Tests beeinflußen :
operative Traumen, Kavitäten-Reinigung, bakterielle Verunreinigungen.
Die Wichtigkeit der Schichtdicke des verbliebenen Dentins zwischen zu testendem Material und Pulpa ist ungewiß.
Es gibt völlig konträre Meinungen über die Wichtigkeit der Tiefe einer Kavitätenpräparation.
DOWDEN (12) und PLANT & ANDERSON (59) vertreten den Standpunkt, daß die Dicke des Restdentins ziemlich unwichtig ist, BRÄNNSTRÖM & NYBORG (7) sowie STANLEY et al. (73) vertreten einen gegensätzlichen Standpunkt.

5. Zusammengestellte Aussagen

Da die Composite-Materialien im Laufe der Zeit in ihrer Zusammensetzung verändert und die biologischen Testmethoden abgewandelt bzw. verfeinert wurden, sind die Aussagen der Autoren im folgenden Kapitel chronologisch systematisiert.
Punktuelle Aussagen werden herausgestellt, um die biologischen Eigenschaften der Composites umfassend zu beschreiben und die Relevanz der biologischen Testverfahren zu erweisen.

5.1. Beurteilung der Toxizität der Composites

5.1.1. Toxizitätsursache

Arbeit : 70, 1973, S. 61		
Test	Zellkultur	Material
^{51}Cr-Release	Hela Zellen	Addent 12, -35, Adaptic, Astralit, Concise, Palakav, Sevriton, Smile

Ergebnis : Die Toxizität wird auf die Acryl-Monomere zurückgeführt.

Arbeit : 74, 1973, S. 65		
Test	Zellkultur	Material
^{51}Cr-Release	Hela Zellen	Polycap, Sevriton, Concise

Ergebnis : Die Ursache der toxischen Wirkung der MMA und Bis-GMA-Produkte ist noch ungenügend geklärt, es wird jedoch auf die stark irritierende Wirkung der Monomere hingewiesen.

Arbeit : 56, 1975, S. 21		
Test	Zellkultur	Material
Zellkernzählung	L-Zellen	verschiedene
morphologische Beurteilung		Composite-Typen
Agar-Diff.-Test		(Systeme)

Ergebnis : Die Toxizität wird nicht so sehr durch die Basiskomponente (Epoxyacrylat, Methylmethacrylat) sondern mehr durch die Polymerisationsgeschwindigkeit bestimmt.

Aussagen der Autoren über : Toxizitätsursache

Arbeit : 16, 1978, S. 52		
Test	**Zellkultur**	**Material**
Hämolyse-Test		Adaptic (BisGMA)
		Pile A (MMA)

Ergebnis : Mit zunehmendem hydrophoben Charakter des Monomers steigt die Toxizität der entsprechenden Materialien an.

Arbeit : 17, 1978, S. 55		
Test	**Zellkultur**	**Material**
Hämolyse-Test		versch. Composites, MMA- Dimethyl-p-toluidin, BisGMA, Flüssigk. v. Sevrit., Palakav
Löslichkeits-Test		

Ergebnis : Häuptsächlich ist für die Toxizität nicht das Monomer sondern der Katalysator verantwortlich zu machen.

Arbeit : 63, 1979, S. 58		
Test	**Zellkultur**	**Material**
Agar-Diffusions-T.	Maus-Fibroblast. (L 929)	angemischte Composites, Katalysatoren, Basismassen
Hämolyse-Test		

Ergebnis : Die Katalysatoren fallen durch besonders starke hämolytische Eigenschaften auf; durch gutes Durchmischen und genaue Dosierung kann die Toxizität vermindert werden.

Aussagen der Autoren über : Toxizitätsursache

Arbeit : 31, 1979, S. 31		
Test	Zellkultur	Material
Zellkernzählung	L-Zellen	Isopast, Clearfil
Beurteilung der Zell-		Bonding System F,
veränderung		Compodent II,
Agar Diffusions-T.		Adaptic,

Ergebnis : Als Hauptursache für die Toxizität werden die Katalysatoren angenommen.

Arbeit : 72, 1979, S. 97		
Test	Zellkultur	Material
Irritaion d. Pulpa		Ingredientien
		handelsüblicher
		Composites

Ergebnis : Es muß in Erwägung gezogen werden, daß das toxische Verhalten der Composites durch Interaktionen der Einzelkomponenten begründet ist. Für die Einzelkomponenten konnte keine Toxizität nachgewiesen werden.

Arbeit : 40, 1980, S. 34		
Test	Zellkultur	Material
Hemmhofbeurteilung	Primärzellen	Nuva Fil, Vytol,
einer Monolayer-Zell-	menschlicher Fi-	Estic
kultur	broblasten u.	
	Epithelzellen	

Ergebnis : Die Toxizität läßt sich nicht allein durch das Restmonomer erklären, die Toxizität des nicht polymerisierten Materials war nicht größer.

Aussagen der Autoren über : Toxizitätsursache

Arbeit : 79, 1979, S. 72		
Test	Zellkultur	Material
Zellkernzählung	Rattenepithel-	ASPA,
	zellen	Nimetic
	Rattenfibro-	
	blasten	
	(RL- 19)	

Ergebnis : Die akute Toxizität der Composites scheint mit der initialen Herauslösbarkeit des Monomers einherzugehen.

Zusammenfassung

Die Toxizität der Composites wird durch deren Bestandteile sowie durch Interaktionen der Einzelkomponenten erklärt.

SPANGBERG et al.(7o,1973) und TRONSTAD und SPANGBERG (74,1973) machen für die toxischen Wirkungen die Monomere verantwortlich.

FUJISAWA et al. (16, 1978) stellen fest, daß die Toxizität mit zunehmenden hydrophoben Eigenschaften des Monomers wächst.

In einer Arbeit von FUJISAWA et al. (17,1978) wird eine starke Cytotoxizität der Katalysatoren nachgewiesen.

SCHMALZ (63,1979) und KATO et al. (31,1979) führen die Toxizität der Composites ebenfalls auf die Katalysatoren zurück.

NISHIDA (56,1975) stellt fest, daß die Toxizität mit zunehmender Polymerisationsgeschwindigkeit abnimmt.

STANLEY et al. (72,1979) vermuten als Ursache der Toxizität Reaktionen der Einzelkomponenten, da von diesen allein keine schädigende Wirkung ausgeht.

Auch LAMPERT und HEIDEMANN (4o,198o) wollen für die Toxizität nicht das Monomer allein verantwortlich machen, da in Einzeltests für diese keine größere Toxizität ermittelt werden konnte als für die gemischten und polymerisierten Materialien.

WELKER et al.(79,1979) fanden, daß die cytotoxische Wirkung von der initialen Löslichkeit abhängt.

Die Toxizität wird im Laufe der Zeit anders erklärt : während anfänglich nur das Monomer als cytotoxisch angesehen wurde, richtete sich später der Verdacht auf die Katalysatoren, neuerdings nimmt man viele Einzelursachen an. Durch die Einzelkomponenten der Composites sowie deren Zusammenwirken kann die Toxizität dieser Materialgruppe besser erklärt werden.

5.1.2. Toxizität In-vitro

Arbeit : 44, 1972, S. 13		
Test	Zellkultur	Material
1.Zellkernzählung	Maus-Fibrobl.	Gold, Cu-Amalg.
2.Bestimmung v. DNA	(L 929)	Ag-Amalgam,Heiß-
3. Anfärben der	menschl.Epithelz.	polymerisate,Si-
Zellkultur	(NCTC 2544)	likatzement,Com-
		posite

Ergebnis : Es wird schwache Cytotoxizität für Silikatzement und langandauernde Cytotoxizität für Composites festgestellt.

Arbeit : 23, 1972, S. 17		
Test	Zellkultur	Material
1. Zellkernzählung	menschliche	Gold, Cu-Amalgam
2.Best. d. Laktatpro-	Epithelzellen	Ag-Amalgam,Heiß-
duktion	(NCTC 2544)	polymerisate,Si-
3.Best. d. Glukose-		likatzement,Com-
verbrauchs		posite

Ergebnis : Es wird eine stärkere Cytotoxizität für Silikatzement und Composite als in (44) festgestellt.
Erklärung : Sensitivierung des Testsystems durch Volumenreduzierung des Zellkulturmediums.

Arbeit : 7o, 1973, S. 61		
Test	Zellkultur	Material
^{51}Cr-Release	Hela Zellen	Addent 12, -35
		Adaptic,Astralit
		Concise,Palakav,
		Sevriton,Smile

Ergebnis : Frisch angesetzt zeigen Composites geringere Toxizität als Silikatzement, die Toxizität der Composites hält über einen längeren Zeitraum an (wie Silikatzement). Eine Einstufung der Materialien nach Toxizität ist möglich.

Aussagen der Autoren über : Toxizität In-vitro

Arbeit : 74, 1973, S.65		
Test	Zellkultur	Material
^{51}Cr-Release	Hela Zellen	Polycap,
		Sevriton,
		Concise

Ergebnis : Die Toxizität der Materialien ist abhängig von der Aushärtungszeit und der Kontaktzeit in der Zellkultur.Für MMA-Composite ergibt sich hohe initiale, für Bis-GMA-Composite lang anhaltende Toxizität.

Arbeit : 56, 1975, S. 21		
Test	Zellkultur	Material
1. Zellkernzählung	L-Stammzellen	verschiedene
2.morphologische Be-		Composite-Typen,
urteilung d.Zellen		(Systeme)
3.Agar-Diffusions-T.		

Ergebnis : die größte Toxizität ergibt sich beim Pulver-Flüssigkeit-Flüssigkeit Typ, die geringste beim Pulver-Flüssigkeit Typ.

Arbeit : 54, 1976, S. 24		
Test	Zellkultur	Material
Zellkernzählung	Rattenfibrobl.	Silikatzement,
	Rattenepithel-	Composite
	zellen	
	(RL-19)	

Ergebnis : Silikatzement ist stark toxisch, die Composite-Materialien zeigen ebenfalls starke Cytotoxizität mit abnehmender Tendenz bei längerer Aushärtung.

Aussagen der Autoren über : Toxizität In-vitro

Arbeit : 61, 1977, S. 41		
Test	Zellkultur	Material
Wachstumsmessung	Streptococcus	Silicap, Compocap,
	mutans	Polycap, Cosmic,
		Concise,
		Epoxydent

Ergebnis : Silikatzement wirkt wachstumshemmend, bei den Kunststoffen ist nach längerer Beobachtungszeit eine Wachstumssteigerung zu erkennen.

Arbeit : 24, 1977, S. 27		
Test	Zellkultur	Material
1. ^{51}Cr-Release	menschliche	Bio-Trey 9,
2. Agar-Overlay	epithelähnliche	Concise,
3. Zellkernzählung	Zellen (NCTC2544)	ZnO-Eugenol
4. Koloniebildung		

Ergebnis : ZnO-Eugenol war in allen Testverfahren sehr toxisch, Concise und Silikatzement zeigten keine Toxizität im Koloniebildungs-Test wie auch im ^{51}Cr Release Test.

Arbeit : 49, 1977, S. 69		
Test	Zellkultur	Material
^{51}Cr-Release	menschliche	Silikatzement
Agar-Overlay	epithelähnliche	Concise,
Zellkernzählung	Zellen	ZnO-Eugenol
Koloniebildung	(NCTC 2544)	

Ergebnis : Silikatzement reagiert am geringsten toxisch, Concise nimmt eine mittlere Position ein, während ZnO-Eugenol am stärksten toxisch wirkt.

Aussagen der Autoren über : Toxizität In-vitro

Arbeit : 16, 1978, S. 52		
Test	Zellkultur	Material
Hämolyse-Test		Adaptic(BisGMA)
		Pile A (MMA)

Ergebnis : Die Toxizität des Bis-GMA-Materials ist in diesem Test größer als die des MMA-Materials

Arbeit : 17, 1978, S. 55		
Test	Zellkultur	Material
Hämolyse-Test		Adaptic,Eboxyli-
		te,HL-72,Posite,
		Palakav,Sevriton,
		MMA- und BisGMA-
		Monomer

Ergebnis : Die Toxizität der Bis-GMA-Produkte ist höher als die der MMA-Produkte.

Arbeit : 58, 1978, S. 44		
Test	Zellkultur	Material
Wachstumsmessung	Streptococcus	Adaptic,Concise,
	mutans,-sanguis,	Cosmic,Compact,
	E.coli,Neisseria	Enamelite,Epoxyd.,
	sp.,Staphyloc.au	HL-72,Opotow,Por-
	Vollspeichel	trait,Sevrit. u.a.

Ergebnis : TD-71 und Sevriton haben die größte antibakterielle Wirkung, auf menschliche Zellen üben sie die geringste Toxizität aus. Silikatzement wirkt nur frisch angesetzt antibakteriell. Die Bakterienstämme reagieren unterschiedlich empfindlich.

Aussagen der Autoren über : Toxizität In-vitro

Arbeit : 63, 1979, S.58		
Test	**Zellkultur**	**Material**
Agar-Diffusions-T.	Maus-Fibroblast,	angemischte Com-
	(L 929)	posites, Basis-
Hämolyse-Test		massen, Katalysa-
		toren

Ergebnis : Die Katalysatoren weisen die stärkste hämolytische Wirkung auf. Die Basismassen zeigen sich gering toxisch, die angemischten Materialien zeigen die geringste Toxizität, geringer als Silikatzement, vergleichbar dem Amalgam.

Arbeit : 31, 1979, S. 31		
Test	**Zellkultur**	**Material**
1. Zellkernzählung	L-Zellen	Isopast, Clearfil
2. Morphologische Be-		Bond System F,
urteilung der Zellen		Compodent II,
3. Agar-Diffusions-T.		Adaptic,
		Katalysatoren

Ergebnis : Isopast ist am geringsten toxisch, die Katalysatoren (besonders von Clearfil) sind besonders toxisch, Nach Anmischen und Aushärten nimmt die Toxizität ab, hält aber, wenn auch gering, länger an.

Arbeit : 78, 1980, S. 76		
Test	**Zellkultur**	**Material**
Zellkernzählung	Rattenfibroblast	Isopast, Isocap,
	Rattenepithelz.	Isolux, Evicrol,
	(RL - 19)	Cosmic, Estic,
		Nimetic

Ergebnis : Die getesteten Materialien lassen sich nach Grad der Toxizität einteilen.

Aussagen der Autoren über : Toxizität In-vitro

Arbeit : 4o, 198o, S. 34		
Test	Zellkultur	Material
Hemmhofbeurteilung	Primärzellen	Nuva Fil, Vytol,
einer Monolayer-Zell-	menschlicher	Estic
kultur	Epithelzellen u.	
	Fibroblasten	

Ergebnis : Eine Einstufung der Toxizität verschiedener Composites ist möglich. Estic zeigt die größte Toxizität, eine Veränderung der DNA wird deutlich.

Arbeit : 25, 1981, S. 37		
Test	Zellkultur	Material
Zellkoloniebildung	menschliche Epi-	Adaptic,
Zellkernzählung	thelzellen, epi-	Sevriton,
Agar-Overlay	thelähnliche Z.,	Isopast
^{51}Cr-Release	Gingiva Fibro-	
	blasten	

Ergebnis : Eine Einstufung der Toxizität der unterschiedlichen Materialien ist möglich. Geordnet nach zunehmender Toxizität : Sevriton, Isopast, Adaptic .

Arbeit : 79, 1979, S. 72		
Test	Zellkultur	Material
Zellkernzählung	Rattenepithel-	ASPA,
	zellen und -	Nimetic
	fibroblasten	
	(RL - 19)	

Ergebnis : Aluminium-Siliko-Polyacrylatzement ist stark toxisch, Nimetic ist schwach toxisch.

Zusammenfassung

Wird die Cytotoxizität der Silikatzemente mit der der Composite-Materialien verglichen, so ergibt sich ein unterschiedliches Bild : Die Cytotoxizität wird für beide Materialien gleich eingestuft in den Arbeiten (23),(7o) und (57).
In(7o)und(57)wird darauf hingewiesen, daß sich mit wachsender Aushärtungszeit die Toxizität der Composites stark verringert, so daß sie einen geringeren Grad erreicht als die der Silikatzemente.
In(41)und(44)ergibt sich für die Composites eine stärkere Cytotoxizität als für das Silikatzement, in(44)kann für Composites keine toxische Wirkung festgestellt werden; auf Bakterien wirken die Composites in(61)wachstumsfördernd, während in (58) die stärkste antibakterielle Wirkung bei den Composites ermittelt wurde.
In (16) und (17) werden Materialien auf Bis-GMA-Basis als toxischer ermittelt als MMA-Composites.
In (74) wird eine höhere initiale Toxizität der MMA-Materialien beschrieben, für Bis-GMA-Produkte konnte eine länger andauernde Toxizität festgestellt werden.
In (63) wird für die Katalysatoren eine stärkere Toxizität als für die Basismassen gefunden.
Die Ergebnisse von (31),(78),(4o) und (25) weisen aus, daß Composite-Materialien unterschiedlicher Hersteller und unterschiedlicher Einzelkomponenten sich in ihrem toxischen Verhalten in Zellkulturtests sehr gut unterscheiden lassen. In (56) wird auf die Abhängigkeit der Toxizität vom System Pulver-Flüssigkeit oder Paste-Paste hingewiesen.

Diese sich teilweise widersprechenden Angaben über die Cytotoxizität der Composites können durch die Vielfalt der getesteten Materialien aber auch durch die unterschiedliche Empfindlichkeit der angewendeten Zellkulturen und durch die verschiedenartige technische Durchführung der Tests erklärt werden.

Eine Standardisierung ist hier von ganz besonderer Wichtigkeit; weiterhin wäre es interessant, ein und dasselbe Produkt eines Herstellers von verschiedenen Laboratorien in derselben Technik untersuchen zu lassen.
Nach Auswertung der vorliegenden Aussagen können die biologischen Eigenschaften der Composites nur ungenau beurteilt werden.
Eindeutig geklärt werden konnte, daß die Toxizität dieser Materialien mit zunehmender Aushärtung abnimmt und daß Bis-GMA-Produkte eine länger anhaltende Toxizität aufweisen als MMA-Composites.

5.1.3. Mutagenität und Karzinogenität

ATHAS et al. (3) konnten für ein in der Kieferorthopädie eingesetztes Bindungsmaterial auf Epoxid Basis mutagene und karzinogene Eigenschaften ermitteln, allerdings nur bei nicht wässrigen Eluaten.
Es konnte nachgewiesen werden, daß dieses Potential von Katalysator und Kunststoff in Anwesenheit von Lysozym und speziell Leberextrakten wesentlich zunimmt. Dieses deutet darauf hin, daß relativ inaktive Chemikalien durch enzymatische Aktivierung in aktive Substanzen umgewandelt werden können (47).
Die Versuche ergeben weiterhin, daß das Eluationsmittel eine wesentliche Rolle spielt, da Eluate des Materials mit Alkohol und Dimethylsulfoxid eine stark positive Reaktion bewirken, während wässriges Eluat ein negatives Ergebnis liefert (3).
WELKER et al. (77) weisen ebenfalls auf eine potentielle enzymatische Aktivierung von Kunststoffen hin.
LAMPERT und HEIDEMANN (4o) finden bei einem Test in der Umgebung eines Composite-Materials doppelkernige Fibroblasten. Sie wollen eine Veränderung der DNA, die durch dieses Material induziert wurde, nicht ausschließen.
HENSTEN-PETTERSEN et al. (26) untersuchten 5o zahnärztliche Füllungsmaterialien, in keinem Fall konnte der Nachweis einer bakteriellen Mutation geführt werden.

5.1.4. Wirkung auf das Bindegewebe

Arbeit : 49, 1977, S.69		
Test	Zellkultur	Material
Implantations-Test		Silikatzement
Pulpa-Irritatins-T.		Concise
		ZnO-Eugenol

Ergebnis : Beim Implantations-Test ergeben sich leicht toxische Reaktionen bei Silikatzement und ZnO-Eugenol, das Composite-Material verursacht mäßige Gewebereaktionen.

Arbeit : 79, 1979, S. 72		
Test	Zellkultur	Material
Implantations-Test		ASPA, Nimetic

Ergebnis : Aluminium-Siliko-Polyacrylatzement weist wesentlich geringere Gewebeverträglichkeit als das Composite-Material auf. Materialspezifische Antworten sind erst nach einer Implantationszeit von 5 Wochen zu erwarten.

Arbeit : 78, 1980, S. 76		
Test	Zellkultur	Material
Implantations-Test		Isopast, Isocap,
		Isolux, Evicrol,
		Cosmic, Estic,
		Nimetic

Ergebnis : Die stärkste Gewebereaktion verursacht das Composite-Material Evicrol, die schwächste Nimetic. Eine weitere Unterscheidung der Materialien nach Toxizität ist mit dieser Versuchsmethode nicht möglich.

Aussagen der Autoren über : Wirkung auf das Bindegewebe

Arbeit : 76, 1977, S. 81		
Test	Zellkultur	Material
Implantations-Test		Cosmic, Estic,
		Frontasil,
		Silicap

Ergebnis : Nach einer Woche sind die Reaktionen auf Frontasil stärker. Nach 5 Wochen können die Silikatzemente gleich beurteilt werden. Die Composites rufen geringere Gewebereaktionen hervor. Die Unterscheidungsmöglichkeit nach Toxizität ist geringer als bei In-vitro Tests.

Arbeit : 77, 1979, S. 84		
Test	Zellkultur	Material
Implantations-Test		Evicrol

Ergebnis : Evicrol weist große Gewebeunverträglichkeit auf.

Arbeit : 64 b, 1981, S. 87		
Test	Zellkultur	Material
Implantations-Test		Amalcap, Spher-
		A-cap, Amalcap
		non-γ-2, Compocap,
		Isopast

Ergebnis : Die Composite Materialien zeigen eine geringere Toxizität als die Amalgame, durch statistische Untersuchungen können Isocap und Compocap in ihrer Toxizität deutlich unterschieden werden, Isopast wirkt toxischer als Compocap.

Zusammenfassung

MJÖR et al.(49) ermitteln für das Composite-Material eine stärkere Reaktion auf das Gewebe , als es bei Silikatzement oder ZnO-Eugenol festzustellen ist.

WELKER et al. (76) stellen beim Vergleich mit zwei Composite-Materialien eine höhere Toxizität beim Silikatzement fest, nach einer Implantationszeit von 5 Wochen können beide Materialgruppen gleich beurteilt werden.

In weiteren Arbeiten von WELKER et al. (77,78,79) werden die Reaktionen der untersuchten Composite-Materialien auf das Bindegewebe als leicht bis mäßig beschrieben, nach Meinung der Autoren ist eine Einstufung der Toxizität in dieser Versuchsanordnung nicht möglich.

SCHMALZ G. und SCHMALZ CH. (64 b) finden bei Composites eine deutlich geringere Toxizität als bei Amalgamen, bei den Kunststoffen nimmt jedoch die Toxizität bei wachsender Alterungszeit nicht ab.In der hier gewählten Versuchsanordnung war es möglich, die toxischen Wirkungen zweier Composites deutlich zu unterscheiden.

Wert und Aussagekraft des Implantationstests werden von den Autoren sehr unterschiedlich beurteilt, allgemein hervorgehoben wird jedoch die geringe Differenzierungsmöglichkeit dieses Testverfahrens.

5.1.5. Wirkung auf die Pulpa

Arbeit : 74, 1974, S. 65		
Test	Zellkultur	Material
Pulpa-Irritaions-T.		Polycap,
		Sevriton Simpli-
		fied,
		Concise,

Ergebnis : Polycap zeigt eine leichte, Concise eine mäßige und Sevriton eine starke Toxizität

Arbeit : 33, 1977,S. 94		
Test	Zellkultur	Material
Pulpa-Irritations-T.		Estic,
		Compocap,
		Bondal

Ergebnis : ohne Unterfüllung ergeben die Produkte eine mäßige Pulpareaktion, nach 2 Monaten ist die Pulpa ausgeheilt.

Arbeit : 49, 1977, S. 69		
Test	Zellkultur	Material
Pulpa-Irritations-T.		Silikatzement
		Concise,
		ZnO-Eugenol

Ergebnis : Hier zeigt Silikatzement den größten-, ZnO-Eugenol den geringsten und Concise einen mittleren Effekt auf die Pulpa.

Aussagen der Autoren über : Wirkung auf die Pulpa

Arbeit : 72, 1979, S. 97		
Test	Zellkultur	Material
Pulpa-Irrtations-T.		Ingredientien
		handelsüblicher
		Compsosites

Ergebnis : nach 21 Tagen konnte bei keinem Material ein Einfluß auf die Pulpa festgestellt werden.

Arbeit : 75, 198o, S. 99		
Test	Zellkultur	Material
Pulpa-Irritations-T.		Nobetec,Cavitec,
		Super Syntrex,
		Experimenteller
		Kunststoff(Ure-
		than-Methylacryl)

Ergebnis : nach 2 Tagen ergab der Kunststoff auf die Pulpa eine stärkere Reaktion als Silikatzement, nach längerer Testzeit (28-56 Tage) war eine Reaktion der Pulpa nicht mehr feststellbar.Die Toxizität des lichthärtenden Kunststoffs ist mit der anderer Composites vergleichbar.

Zusammenfassung

In den vorliegenden Untersuchungen wird den Composites im allgemeinen eine mäßige initiale Toxizität zugesprochen, die langsam abnimmt.
Ohne Unterfüllung verursachen die Composites eine mäßige Pulpareaktion, mit Unterfüllung kann eine schädigende Wirkung nicht nachgewiesen werden (KLÖTZER et al. 33).
STANLEY et al. (72) konnten bei getesteten Einzelkomponenten der Composites keine Irritation der Pulpa feststellen.
TRONSTAD und SPÅNGBERG (74) fanden bei dem MMA-Produkt Sevriton eine größere pulpaschädigende Wirkung als bei dem Bis GMA-Produkt Concise.
Es ergeben sich für die Composites unterschiedliche Beurteilungen :
MJÖR et al. (49) finden eine geringere Toxizität als beim Silikatzement, VALCKE et al.(75) stellt für das getestete Composite-Material eine höhere Toxizität als für Silikatzement fest.
Diese verschiedenartige Beurteilung mag sich einerseits dadurch ergeben, daß jeweils Composite-Materialien unterschiedlicher Hersteller untersucht wurden, andererseits können die Schwierigkeiten der quantitativen Bewertung der Toxizität in diesem Testsystem deutlich werden.

5.1.6. Allergisierende Eigenschaften

FISHER (15) weist auf die allgemeine Eigenschaft der Epoxidharze hin, Individuen zu sensibilisieren und weiterhin Kontaktallergien auszulösen.
Von NATHANSON und LOCKHART (52) und KATZ (32) werden klinische Fälle geschildert, in denen nachweislich durch Composite-Materialien Allergien ausgelöst worden sind.
Arbeiten, in denen Patch-Tests o.ä. an Versuchstieren durchgeführt werden, liegen leider nicht vor.

5.1.7. Systemische Toxizität

KONDAUROV und LAPPO (34) können nach Belastung des Organismus von Ratten und Meerschweinchen durch Alkohol,nach Injektion wässriger Eluate von Composite-Material eine geringe Veränderung des Blutes nachweisen.

5.2. Biologische Testverfahren

5.2.1. Unterschiedliche Zellkulturen

Arbeit : 44, 1972, S. 13		
Test	Zellkultur	Material
1. Zellkernzählung	Maus-Fibroblast.	Gold,Ag-Amalgam,
2. Bestimmung v.DNA	(929)	Cu-Amalgam,Heiß-
3. Anfärben d.Zellen	menschliche	polymerisate,Si-
	Epithelzellen	likatzement,Com-
	(NCTC 2544)	posite-Material

Ergebnis : Zwischen tierischen und menschlichen Zellen ergeben sich in der Reaktion nur geringe Unterschiede.

Arbeit : 61, 1977, S. 41		
Test	Zellkultur	Material
Wachstumsmessung	Streptococcus	Silicap,Polycap,
	mutans	Concise,Compocap,
		Cosmic,Epoxydent,

Ergebnis : Im Bakterienkultur-Test ergibt sich für die Composite-Materialien eine wachstumsfördernde Wirkung. Der Autor hält die gleichzeitig chemisch-toxische (in der Eukaryoten-Zellkultur) und wachstumsfördernde Wirkung auf Bakterien desselben Materials für möglich.

Arbeit : 58, 1979, S. 44		
Test	Zellkultur	Material
Wachstumsmessung	S.sanguis,-mutans	Adaptic,Concise,
	E.coli,Neisseria	Compact,Cosmic,
	sp.,Staphylococ.	Enamelite,Epoxy-
	aureus,Vollspei-	dent,HL-72 u.a.
	chel	

Ergebnis : Die antibakteriellen Eigenschaften korrelieren nicht mit der In-vitro Toxizität bei menschlichen Zellen.

Aussagen der Autoren über : Unterschiedliche Zellkulturen

Arbeit : 25, 1981 , S. 37		
Test	Zellkultur	Material
1.Koloniebildung	menschliche :	Adaptic,
2.Zellkernzählung	Fibroblasten,	Sevriton Simpli-
3.Agar-Overlay	Gingiva Epithel-	fied,
4. ^{51}Cr-Release	zellen,epithel-	Isopast,
	ähnl.Z.d.Gingiva	

Ergebnis : Unterschiedliche Zellkulturen zeigen unterschiedliche Empfindlichkeit.

Zusammenfassung

In (44) wird ein nur geringer Unterschied zwischen den Reaktionen menschlicher und tierischer Zellen beschrieben. In (25) ergibt sich für unterschiedliche menschliche Zellen unterschiedliche Empfindlichkeit. In (61) und (58) wird übereinstimmend darauf hingewiesen, daß die Reaktionen, die ein Material in einer Bakterienzellkultur verursacht, völlig andere sind als die in der eukaryotischen Zellkultultur.
Bei Tests eines Materials in unterschiedlichen Zellkulturen muß lediglich mit einer abgestuften "Antwort" gerechnet werden,bei Tests in prokaryotischen Zellkulturen muß mit einer "Antwortumkehr" gerechnet werden.

5.2.2. Korrelation unterschiedlicher In-vitro Techniken

Arbeit : 44, 1972, S. 13		
Test	Zellkultur	Material
1.Zellkernzählung	Maus-Fibroblast.	Gold,Ag-Amalgam
2. Bestimmung v. DNA	(L 929)	Cu-Amalgam,Heiß-
3. Anfärben der Zel-	menschliche Epi-	polymerisate,Si-
len	thelzellen	likatzement,Com-
	(NCTC 2544)	posite-Material

Ergebnis : Die Bestimmung der Menge an DNA ist teilweise schwierig, da bei einigen Versuchen die Zellzahl sehr gering ist.

Arbeit : 23, 1972, S.17		
Test	Zellkultur	Material
1. Zellkernzählung	menschliche	Gold,Ag-Amalgam,
2.Laktat-und	Epithelzellen	Cu-Amalgam,Heiß-
3.Glukosebestimmung	(NCTC 2544)	polymerisate,Si-
		likatzement,Com-
		posite-Material,

Ergebnis : Zur Sensibilisierung des Testsystems wurde das Zellkulturmedium auf 2o ml reduziert. Die Glukose- und Laktatbestimmung ist als Parameter zur Cytotoxizitätsbestimmung nur mit großer Vorsicht zu gebrauchen.

Arbeit : 56, 1975, S. 21		
Test	Zellkultur	Material
1. Zellkernzählung	L-Zellen	verschiedene
2. Morphologische Be-		Composite-Ma-
urteilung d.Zellen		terialien
3. Agar-Diffusions-T.		

Ergebnis :Der Agar-Diffusions-Test ist sehr gut als "Screening Test" zur biologischen Beurteilung dentaler Materialien geeignet. Eine Korrelation unterschiedlicher Testmethoden wird festgestellt.

Aussagen der Autoren über : Korrelation unterschiedlicher In-vitro Techniken

Arbeit : 49, 1977, S. 69		
Test	Zellkultur	Material
1. ^{51}Cr-Release	menschliche	Silikatzement,
2. Agar-Overlay	epithelähnliche	Concise,
3. Zellkernzählung	Zellen	ZnO-Eugenol,
4. Koloniebildung	(NCTC 2544)	

Ergebnis : Die Ergebnisse der einzelnen Zellkulturtechniken stimmen überein.

Arbeit : 24, 1977, S. 27		
Test	Zellkultur	Material
^{51}Cr-Release	menschliche	Bio-Trey No 9,
2. Agar-Overlay	Epithelzellen	Concise,
3. Zellkernzählung	(NCTC 2544)	ZnO-Eugenol,
4. Koloniebildung		

Ergebnis : Die ^{51}Cr-Release Methode und die Koloniebildungs-Methode sind weniger empfindlich, Agar-Overlay-Test und die Zellkernzählung liefern übereinstimmende Ergebnisse. (Gleiche Versuchsbedingungen sind wichtig).

Arbeit : 63, 1979, S. 58		
Test	Zellkultur	Material
Agar-Diffusions-T.	Maus-Fibroblast	angemischte
	(L 929)	Composites, Ba-
Hämolysetest		sismassen, Kata-
		lysatoren,

Ergebnis : Die beste Korrelation ergibt sich bei Materialien hoher Toxizität. Dies weist auf die niedrige Empfindlichkeit des Hämolysetests hin.

Aussagen der Autoren über : Korrelation unterschiedlicher In-vitro Techniken

Arbeit : 31, 1979, S. 31		
Test	Zellkultur	Material
1.Zellkernzählung	L-Zellen	Isopast,Clearfil
2.Beurteilung der		Bond System,Com-
Zellveränderungen		podent II,Adaptic
3.Agar-Diffusions-T.		Katalysatoren

Ergebnis : Die genauere Einordnung nach Toxizität ergibt das Agar Diffusions- und das Zellkernzähl-Verfahren.

Arbeit : 25, 1981, S. 37		
Test	Zellkultur	Material
1.Zellkoloniebildung	menschliche :	Adaptic,
2.Zellkernzählung	Epithelzellen,	Sevriton Simpli-
3.Agar-Overlay	epithelähnl.der	fied,Isopast
4. ^{51}Cr-Release	Gingiva,-Fibrobl.	

Ergebnis : Im großen und ganzen stimmen die Ergebnisse der 3 Testmethoden überein, allerdings sind die unterschiedlichen Techniken unterschiedlich empfindlich.

Zusammenfassung

Der Agar Overlay- bzw. Diffusions-Test wird in (24),(87) und (56) als gut geeignetes Testverfahren vorgestellt. Dem ^{51}Cr-Release-Test wird in(24) die Zellkernzählung durch Hämocytometer wegen größerer Genauigkeit vorgezogen.
In (65) wird die niedrige Empfindlichkeit des Hämolyse-Tests hervorgehoben, in (79) und (23) werden metabolische Faktoren zur Beurteilung der Toxizität als wenig geeignet beschrieben, weiterhin wird in (23) auf die Wichtigkeit der gleichen Eluatmenge hingewiesen.
In (49) und (25) ergibt sich eine Korrelation der unterschiedlichen Techniken, es wird jedoch auf unterschiedliche Empfindlichkeit hingewiesen.

Im allgemeinen kann hier eine Übereinstimmung der Autoren darüber festgestellt werden, daß unterschiedliche Zellkulturtechniken zu den gleichen Ergebnissen führen, eine unterschiedliche Empfindlichkeit muß aber berücksichtigt werden.
SCHMALZ (64) konnte für das Agar-Diffusions-Test-Verfahren einen hohen Grad von Reproduzierbarkeit nachweisen.Seine Studie vergleicht die Ergebnisse, die mit dieser Methode von unterschiedlichem Personal, zu unterschiedlichen Zeitpunkten und in unterschiedlichen Laboratorien erzielt wurden.

5.2.3. Korrelation von In-vitro-und In-vivo Untersuchungen

Arbeit : 7o, 1973, S. 61		
Test	Zellkultur	Material
^{51}Cr-Release	Hela Zellen	Addent 12, - 35,
		Adaptic,Astralit,
		Concise,Palakav,
		Sevriton,Smile,

Ergebnis : Eine quantitative Bestimmung der Toxizität war nur durch den In-vitro Test möglich. Eine Korrelation der In-vitro-und In-vivo Ergebnisse wurde nur bei Silikatzement festgestellt.

Arbeit : 74, 1973, S. 65		
Test	Zellkultur	Material
1. ^{51}Cr-Release	Hela Zellen	Polycap,
2.Pulpa-Irritations-		Sevriton,
Test		Concise

Ergebnis : Im großen und ganzen kann man von Übereinstimmung der Ergebnisse der beiden Testverfahren sprechen.

Arbeit : 49, 1977, S.69		
Test	Zellkultur	Material
1.Agar-Overlay	menschliche	Silikatzement
2. ^{51}Cr-Release	epithelähnliche	Concise
3.Zellkernzählung	Zellen(NCTC 2544)	ZnO-Eugenol
4.Implantations-T.		
5.Pulpa-Irritations-T.		

Ergebnis : Eine Korrelation der Ergebnisse der In-vitro- und In-vivo Tests besteht nicht.

Aussagen der Autoren über : Korrelation von In-vitro- und In-vivo Untersuchungen

Arbeit : 78, 1980, S, 76		
Test	Zellkultur	Material
1.Zellkernzählung	Rattenepithelz.	Isopast,Isocap,
	Rattenfibroblast,	Isolux,Evicrol,
	(RL - 19)	Cosmic,Estic,
2.Implantations-T.		Nimetic
(subkutan)		

Ergebnis : Eine Korrelation zwischen In-vitro- und In-vivo Ergebnissen besteht nicht.

Arbeit : 79,1979 , S. 72		
Test	Zellkultur	Material
1.Zellkernzählung	Rattenepithelz.	ASPA,
	Rattenfibroblas.	Nimetic
	(RL - 19)	
2.Implantations-T.		
(subkutan)		

Ergebnis : Es besteht Korrelation der Ergebnisse von In-vitro-und In-vivo Tests.

Zusammenfassung

In (74) und (79) kann eine Korrelation der Ergebnisse von In-vitro- und In-vivo Tests festgestellt werden. In den Arbeiten (78) und(49) ergibt sich keine Korrelation, in(7o)wird eine Korrelation nur bei den Ergebnissen, die mit Silikatzement erhalten werden, ermittelt.

Denkt man an die unterschiedliche Bewertung, die man den Composite-Materialien in bezug auf ihre Toxizität bei den In-vitro Tests hat zukommen lassen und weiterhin daran,daß beim In-vivo Test besser die chronische Toxizität und bei In-vitro Tests besser die akute ermittelt werden kann, so ist hier die Aussage über eine Korrelation relativ wertlos.
SPÅNGBERG (68) weist in einer Untersuchung eine signifikante Übereinstimmung der Ergebnisse beider Testsysteme nach.

6. Zusammenfassung und Diskussion

6.1. Die biologischen Eigenschaften der Composites

Für die Toxizität der Composites sind verschiedene Faktoren verantwortlich.

Als Ursache der Toxizität können Einzelkomponenten wie Monomer und Katalysator ermittelt werden; es spielen aber auch die hydrophoben Eigenschaften wie auch die Größe des Molekulargewichts des Monomers eine Rolle.

Bei Implantationsversuchen kann den Composites in der Regel mäßige bis gute Gewebeverträglichkeit bescheinigt werden.

Auf die Pulpa wirken die Composites mäßig toxisch, eine Unterfüllung ist zu empfehlen.

Bei In-vitro Versuchen wird eine mittlere bis starke initiale Toxizität festgestellt, die mit fortlaufender Aushärtung der Materialien abfällt.

MMA-Produkte weisen eine größere initiale Toxizität als die Bis-GMA-Composites auf, welche aber eine länger anhaltende Cytotoxizität zeigen.

In Bakterien-Kultur Tests hat sich ergeben (61), daß eine wachstumsfördernde Wirkung der Composites auf Bakterien zu entzündungsfördernden und kariogenen Effekten führen kann. In wenigen Fällen kann den Composites ein allergisierendes Potential nachgewiesen werden (52,32); in einem Versuch ergeben sich Anhaltspunkte für eine systemische Toxizität(34); ein den Composites verwandtes Produkt zeigt mutagene bzw. karzinogene Eigenschaften (3), bei einer anderen umfangreichen Untersuchung (26) von 5o zahnärztlichen Füllungsmaterialien konnte in keinem Fall der Nachweis einer bakteriellen Mutation geführt werden.

In den Zellkulturtests werden Composite-Marken mit sehr geringer Cytotoxizität ermittelt. Dieses weist darauf hin, daß die Möglichkeit gegeben ist, die biologischen Eigenschaften dieser Materialien zu verbessern.

6.2. Die biologischen Testverfahren

Bei den In-vitro Techniken wird deutlich, daß unterschiedliche Zellkulturen unterschiedlich empfindlich reagieren. Die verschiedenen Techniken führen zu gleichen Ergebnissen, allerdings mit unterschiedlicher Empfindlichkeit. Eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse im standardisierten Versuch wird von SCHMALZ (64) bewiesen.
Bei Tests in Bakterienkulturen kann mit einer "Antwortumkehr" gerechnet werden.
Bei Mutagenitätstests und bei Tests zur Ermittlung der systemischen Toxizität muß berücksichtigt werden, daß das Testergebnis vom gewählten Eluationsmittel abhängig sein kann.
Der ^{51}Cr-Release-Test und der Hämolyse-Test sind nach Angaben der Autoren sehr ungenau.
Die Implantationstests weisen den Mangel der ungenügenden Quantifizierbarkeit der Testergebnisse auf; SCHMALZ G. und SCHMALZ CH. halten den Implantationstest jedoch für geeignet (64 b), zahnärztliche Materialien im standardisierten Test zu beurteilen.
Ob eine Korrelation der In-vitro und In-vivo Ergebnisse besteht, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden, da die Aussagen hierzu zu unterschiedlich sind.
Da ein Test niemals alle biologischen Eigenschaften eines Materials umfassend beschreiben kann, ist die Prüfung in unterschiedlichen Systemen sinnvoll; es sollte jedoch beachtet werden , daß jedes Material im strengen Rahmen seiner zukünftigen Verwendung beurteilt wird.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. AMERICAN DENTAL ASSOCIATION : Recommended standard practices for biological evaluation of dental materials.- Revision October 1979
2. AMES,B.N., DURSTON,W.E., YAMASAKI,E. and LEE,F.: Carcinogens are mutagens : A simple test combining liver homogenates for activation and bacteria for detection.- Proc.Nat.Acad.Sci.USA, 1973 : 7o,2281-2285 (erwähnt in 3.)

2a. ASMUSSEN,E. : A qualitative and quantitative analysis of tertiary amines in restorative resins.- Acta Odontol. Scand. 198o : 38, 95-99

2b. ASMUSSEN,E. : Quantitative analysis of peroxides in restorative resins.- Acta Odontol. Scand. 198o : 38, 269-272

3. ATHAS,W.F., GUTZKE,G.E., KUBINSKI,Z.O. and KUBINSKI,H. : In vitro studies on the Carcinogenic Potential of Orthodontic Bonding Materials.- Ecotoxicology and Environmental Safety 1979 : 3, 4o1-41o
4. AUTIAN,J. : General toxicity and screening tests for dental materials.- Int.Dent.J. 1974 : 24, 235-25o (erwähnt in 24,25)
5. AUVENSHINE,R.C. and EAMES,W.B. : Pulpal Response of Monkeys to Modifications of a Bisphenol A Composite Resin and Cement.- J.Dent.R. 1973 : 52, 1281 (erwähnt in 16)
6. AVERY,J.K. : Response of the pulp and dentin to contact with filling materials.- J.Dent.Res. 1975 : 54, B188-B197 (erwähnt in 24)
7. BRÄNNSTRÖM,M. and NYBORG,H. : Points in the experimental study of pulpal response to restorative materials.- Odontologisk Tidskrift 1969 : 77, 421-426 (erwähnt in 75)
8. BRITISH STANDARDS INSTITUTION : Methods of biological assessment of dental materials.- BS 5828 : 198o

9. BURTON,K. : A study of the conditions and mechanism of the diphenylamine reaction for the colorimetric estimation of deoxyribonucleic acid.- Biochemical J. 1956 : 62, 315-323 (erwähnt in 44)

1o. DICKEY,D.M., EL-KAFRAWY,A.H. and MITCHELL,D.F. : Clinical and Microscopic Pulp Response to Composite Restorative Materials.- J.ADA 1974 : 88, 1o8 (erwähnt in 16)

11. DIN, Fachnormenausschuß Dental, AA Biologische Materialprüfung, Entwurf Dezember 198o

12. DOWDEN,W.E. : Methods and criteria in evaluation of dentin and pulpal response.- Int.Dent.Res. 197o : 2o, 531-532 (erwähnt in 75)

13. EICHNER,K. : Zahnärztliche Werkstoffe und ihre Verarbeitung .- Hüthig, 1974, ISBN 3-7785-o296-4, S. 399 ff.

13a. EICHNER,K. : Zahnärzliche Werkstoffe und ihre Verarbeitung Band 2.- Heidelberg : Hüthig, 1981, ISBN 3 - 7785-o684-6, S. 127

14. FEDERATION DENTAIRE INTERNATIONALE : Recommandated Standard Practices For Biological Evaluation of Dental Materials.- Document 198, October 1979

15. FISHER,A.A. : Epoxy Resin Dermatitis.- Cutis 1976 : 17, 1o27-1o41

16. FUJISAWA,S., IMAI,Y., KOJIMA,K. and MASUHARA,E. : Studies on Hemolytic activity of Bisphenol A Diglycidyl Methacrylate (BIS-GMA).- J.Dent.Res. 1978 : 57 (1), 98-1o2

17. FUJISAWA,S., IMAI,Y. und MASUHARA,E. : Löslichkeit und Hämolysegrad zur In-vitro Bewertung von zahnärztlichen Füllungskunststoffen.- Dtsch. zahnärztl.Z. 1978 : 33, 7o6-711

18. GIFFORD,G.E. and BLAKEY,B.R. : Effect of 2,4-dinitrophenol on replication of poliovirus in Hela cells.- Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 1959 : 1o2, 268-271 (erwähnt in 23)

19. GRUNICKE, H., BOCK,K.W., BECHER,H., GÄNG,V., SCHNIERDA,J. and PUSCHENDORF,B. : Effect of alkylating antitumor agents on binding DNA to protein.- Cancer Res. 1973 : 33, 1o48-1o53 (erwähnt in 3)

2o. GUESS,W.L., ROSENBLUTH,S.A., SCHMIDT,B. and AUTIAN,J. : Agar diffusion method for toxicity screening of plastics on cultured cell monolayers.- J. Pharm. Sci. 1965 : 54, 1545 (erwähnt in 56)

21. HADDOW,A. : On the biological alkylating agents.- Perspect.Biol.Med. 1973 : 16, 5o3-524 (erwähnt in 3)

22. HAUGEN,E. and HENSTEN-PETTERSEN,A., : In Vitro Cytotoxicity of Periodontal Dressings.- Journal Dental Research 1978 : 57 (3), 495-499

23. HELGELAND,K. and LEIRSKAR,J. : A further testing of the effect of dental materials on growth and adhesion of animal cells in vitro.- Scand. J. dent. Res. 1972 : 8o, 2o6-212

24. HENSTEN-PETTERSEN,A. and HELGELAND,K. : Evaluation of biologic effects of dental materials using four different cell culture techniques.- Scand. J.Dent.Res. 1977 : 85, 291-296

25. HENSTEN-PETTERSEN,A. and HELGELAND,K. : Sensitivity of different human cell lines in the bilogic evaluation of dental resin-based restorative materials.- Scand.J.Dent.Res. 1981: 89, 1o2-1o7

26. HENSTEN-PETTERSEN,A., JACOBSEN,N. and JONSEN,J. : Mutagenic potential and influence on cell growth of single constituents of dental polymers.- J.Dent.Res.Spec. Issue A, 1978 : 57 : Abstr. No. 889, p. 297

27. HEYS,R.J., HEYS,D.R., COX,C.F. and AVERY,J.K. : The histological effects of composite resin materials on the pulps of monkey teeth.- Journal of Oral Path. 1977 : 6, 63-81 (erwähnt in 75)

28. JACOBSEN,N. : Epithelial-like cells in culture derived from human gingiva : response to nickel.- Scand.J.Dent.Res. 1977 : 85, 567-574 (erwähnt in 25)

29. JACOBSEN,P.H. : The Current Status of Composite Restorative Materials.- Brit.dent.J. 1981 : 15o, 15-18

3o. JOHNSON,H., NORTHUP,S., SEAGRAVES,P. and THOMAS,J. : Development of test procedures for the evaluation of implantable biomedical materials in vitro.- Final Technical Report 1978, Travenol Laboratories , Inc., Morton Grove, Il., USA (erwähnt in 25)

31. KATO,M., NISHIDA,T., KATAOKA,Y., YOKOYAMA,M., OGITANI,Y., NAKAMURA,M. and KAWAHARA,H. : Studies on the Cytotoxic Action of New Restorative Resins (in vitro).- Shika Rikogaku Zasshi, 1979 : 2o (49), 2o-26

32. KATZ,R.A. : Soft tissue reaction to a composite-resin splint.- Dent.Surv. 1977 : 53 (6), 48

33. KLÖTZER,T.W., ROSENDAHL,R. und RIETHE,P. : Komposit Füllungsmaterial im Tierversuch.- Dtsch.zahnärztl.Z. 1977 : 32, 367-372

34. KONDAUROV,V.N. und LAPPO,V.G. : Methoden zur Einschätzung der toxischen Eigenschaften polymerer Füllungsmaterialien.- Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 1978 : 66 (6), 57o-572

35. KUBINSKI,H. : Detection of Carcinogens by the DNA-cell binding assay.- Proc.Amer.Ass.Cancer Res. 1979 : 2o, p 223 (erwähnt in 3)

36. KUBINSKI,H., FIANDT,M., KONOPA,G. and KUBINSKI, Z.O. : Exposure of DNA to two carcinogens, dimethyl- and diethyl sulfate.- Fed.Proc. 1979 : 38, 5o2 (erwähnt in 3)

37. KUBINSKI,Z.O. and KUBINSKI,H. : Alteration in Bacillus subtilis transforming DNA induced by ß-propiolactone and 1,3-propane sultone, two mutagenic and carcinogenic alkylating agents.- J. Bacteriol. 1978 : 136, 854-866 (erwähnt in 3)

38. KUBINSKI,H. and MORIN,N.R. : Decreased recovery of DNA during phenol extraction following exposure of cells to chemical carcinogens.- Fed. Proc. 1979 : 37, 1542 (erwähnt in 3)

39. KUBINSKI,H., MORIN,N.R. and ZELDIN,P.E. : Increased attachment of nucleic acids to eukaryotic and prokaryotic cells induced by chemical and physical carcinogens and mutagens.- Cancer Res. 1976 : 36, 3o25-3o33 (erwähnt in 3)

4o. LAMPERT,F. und HEIDEMANN,D. : Compositefüllungsmaterialien in der Zellkultur.- Dtsch. zahnärztl. Z. 198o : 35, 483-485

41. LANGELAND,K. : Biologische Prüfverfahren zur Beurteilung zahnärztlicher Materialien.- Dtsch. zahnärztl.Z. 1965 : 2o, 1291-13oo (erwähnt in 7o)

42. LANGELAND,K. : Criteria for biologic evaluation of anterior tooth filling materials.- Int. Dent. J. 1967 : 17, 4o5-44o (erwähnt in 7o)

42a. LAWRENCE,W.H., DILLINGHAM,E.O., TURNER,J.E. et al.: Toxicity profile of chloracetaldehyde.- J. Pharmacol. Sci., 1972 : 61, 19-25 (erwähnt in 64b)

43. LEE,H.L., ORLOWSKI,J.A. and ROGERS,B.J. : A comparison of ultraviolet-curing and self-curing polymers in preventive, restorative and orthodontic dentistry.- Int.dent.J. 1976: 26, 134-151

44. LEIRSKAR,J. and HELGELAND,K. : A methodologic study of the effect of dental materials on growth and adhesion of animal cells in vitro.- Scand.J.dent.Res. 1972 : 8o, 12o-133

45. MARION,L., HAUGEN,E. and MJÖR,I.A. : Methological assessments uf subcutaneous implantation techniques.- J. of Biomedical Materials Research, 198o : 14, 343-357

46. MC CANN,J., CHOI,E., YAMASAKI,E. and AMES,B.N. : Detection of carcinogens and mutagens in the Salmonella microsome test : Assay of 3oo chemicals.- ProcNat.Acad.Sci.USA 1975 : 72, 5135-5139 (erwähnt in 3)

47. MILLER,J.A. and MILLER,E.C. : Metabolic activation of carcinogenic aromatic amines and amides via N-hydroxyl-esterification and its relationship to ultimate carcinogens as electrophilic reactants.- In The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry. Physiochemical Mechanisms of Carcinogenesis (E.D.BERGMANN and B.PULMAN,eds.) 1969 : Vol1, pp 237-261. Israel Academy of Sciences and Humanities, Jerusalem (erwähnt in 3)

48. MJÖR,I.A. : Biologic assessment of restorative dental materials : Interrelationship of biologic and technologic properties.- Oper.Dent. 1978 : 3, 9-13

49. MJÖR,I.A., HENSTEN-PETTERSEN,A. and SKOGEDAL,O. : Biologic evaluation of filling materials. A comparison of results using cell culture techniques, implantation tests and pulp studies.- Int.Dent.J. 1977 : Vol.27, Nr. 2

5o. MORIN,N.C. and KUBINSKI,H. : Potential toxicity of materials used for home insulation.- Ecotoxicol.Environ.Safety 1978 : 2, 133-141 (erwähnt in 3)

51. MORIN,N.C., ZELDIN,P.E., KUBINSKI,Z.O., BHATTACHARYA,P.K. and KUBINSKI,H. : Macromolecular complexes produced by chemical carcinogens and ultraviolet radiation.- Canc.Res. 1977 : 37, 38o2-3814 (erwähnt in 3)

52. NATHANSON,D. and LOCKHART,P. : Delayed extraoral hypersensitivity to dental composite material.- Oral Surg. 1979 : 47 (4), 329-333

53. NEUPERT,G. und WELKER,D. : Bestimmung der Gewebeverträglichkeit stomatologischer Werkstoffe an Zellkulturen .- Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 1975 : 63, 134 (erwähnt in 57)

54. NEUPERT,G. und WELKER,D. : Vergleichende Untersuchungen der zytotoxischen Wirkung von Composite-Füllungsmaterial und Silikatzement.- Dtsch.zahnärztl.Z. 1976 : 31, 919-923

55. NIETERT,W.C., KELLICUTT,L.M. and KUBINSKI,H. : DNA-protein complexes produced by a carcinogen, ß-propiolactone.- Cancer Res. 1974 : 34, 859-864 (erwähnt in 3)

56.NISHIDA,T. : Studies on the cytotoxic action of various Composite Resins by means of Cell Culture.- J.Jpn.Soc.Dent.Appar.Mater 1975 : 16 (35), 87-1o9

57. NUNEZ,L.J., SCHMALZ,G. and HEMBREE,J. : Influence of amalgam, alloy and mercury on the in vitro growth of streptococcus mutans : Biological test system.- J.dent.Res. 1976 : 55,257 (erwähnt in 61)

58. ØRSTAVIK,D. and HENSTEN-PETTERSEN,A. : Antibacterial Activity of Tooth-Colored Dental Restorative Materials.- J.Dent.Res. 1978 : 57 (2), 171-174

59. PLANT,C.G., ANDERSON,R.J. : The effect of cavity depth on the pulpal response to restorative materials.- British Dental J. 1978 : 144, 1o-13 (erwähnt in 75)

6o. PURCHASE,I.F.H., LONGSTAFF,E., ASHBY,J., STYLES, J.A., ANDERSON,D., LEFEVRE,P.A. and WESTWOOD,F.R. : An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens.- Brit.J.Cancer 1978 : 37, 873-959 (erwähnt in 3)

60a. RIETHE,P. ROTGANS,J. und SCHMALZ,G. : Tierexperimentelle Prüfungen mit einem neuen Füllungsmaterial (Isocap).- Dtsch. zahnärztl.Z. 1978 : 33, 609-615 (erwähnt in 64b)

61. SCHMALZ,G. : Der Einfluß verschiedener Frontzahnfüllungsmaterialien auf das In-vitro Wachstum von Streptococcus mutans.- Dtsch.zahnärztl.Z. 1977 : 32, 575-579

62. SCHMALZ,G. : Ein Vergleich zweier Eluationsverfahren zur biologischen Materialprüfung.- Dtsch.zahnärztl. Z. 1978 : 33, 850-855 (erwähnt in 78)

63. SCHMALZ,G. : Zellkulturen als Standardverfahren zur Prüfung der Gewebsverträglichkeit zahnärztlicher Materialien.- Habilitationsschrift 1979

64. SCHMALZ,G. : A Reproducibility Study on the Agar Diffusion Test.- I.Dent.Res.,CED (1981), Abstr. 116, in press

64a. SCHMALZ,G. : Die Gewebeverträglichkeit zahnärztlicher Materialien.- Stuttgart 1981 : Georg Thieme (erwähnt in 64b)

64b. SCHMALZ,G. and SCHMALZ,CH. : Toxicity tests on dental filling materials.- Int.Dent.J. 1981 : 31 (3), 185-192

65. SCHWICKERATH,H. : Werkstoffe in der Zahnheilkunde.- Berlin, Die Quintessenz 1977, ISBN 3 87652 700 7, S. 270 ff.

66. SKJÖRLAND,K.Kr. : Plaque Accumulation on Different Dental Filling Materials.- Scand.Dent.Res. 1973 : 81, 538-542

67. SPÅNGBERG,L. : Kinetic and Quantitative Evaluation of Material Cytotoxicity In vitro.- Oral Surg. 1973 : 35, 389-401(erwähnt in 25,70,74)

68. SPÅNGBERG,L. : Correlation of In vitro and In vivo Screening tests.- Pulp Biological Group, International Association of Dental Research, Copenhagen 1977

69. SPÅNGBERG,L. and LANGELAND,K. : Biological effects of Dental Materials.- 1. Toxicity of Root Canal Filling Materials on Hela cells In Vitro.- Oral Surg. 1973 : 35, 4o2-414 (erwähnt in 7o,74)

7o. SPÅNGBERG,L., RODRIGUES,H,,LANGELAND,L. and Langeland, K. : Biologic effects of dental materials.- 2. Toxicity of anterior tooth restorative materials on Hela cells in vitro.- Oral Surg. 1973 : 36 (5), 713-724

71. STANLEY,H.R. : Design of a human pulp study , I & II. Oral Sugery, Oral Medicine and Oral Pathology 1968 : 25, 633-647, 756-764 (erwähnt in 75)

72. STANLEY,H.R., BOWEN,R.L. and FOLIO,J. : Compatibility of Various Materials with Oral Tissues. II : Pulp Responses to Composite Ingredients.- J.Dent.Res. 1979 : 58 (5), 15o7-1517

73. STANLEY,H.R., SWERDLOW,H., STANWICH,L. and SUAREZ,C.: A comparison of the biological effects of filling materials with recommandations for pulp protection.- Journal of the American Academy of Gold Foil Operators 1969 : XII, 56 8 62 (erwähnt in 75)

74. TRONSTAD,L. and SPÅNGBERG,L. : Biologic tests of a methyl methacrylate composite material.- Scand. J.Dent.Res. 1974 : 82, 93-98

75. VALCKE,C.F., CLEATON-JONES,P.E., AUSTIN,J.C., PAIN,E., VIEIRA,E. : The pulpal response to an experimental luting resin.- Journal of Dent Ass. of South Africa 198o : 35,751-756

76. WELKER,D., KATENKAMP,D. und NEUPERT,G. : Bindegewebsreaktionen nach Implantation von Composite-Füllungsmaterial und Silikatzement.- Dt.zahnärztl.Z. 1977 : 32, 533-536

77. WELKER,D., KATENKAMP,D. und NEUPERT,G. : Biologisch-experimentelle Untersuchungen von Füllungswerkstoffen unter besonderer Berücksichtigung des Composite-Materials Evicrol.- Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 1979 : 67, 145-15o

78. WELKER,D., NEUPERT,G. und KATENKAMP,D. :
Zell- und Gewebereaktionen auf Komposits und weiterentwickelte restaurative Kunststoffe (Isosit) im biologischen Experiment.- Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 1980 : 68. 659-667

79. WELKER,D., KATENKAMP,D. und NEUPERT,G. : Composite Füllungsmaterial und Aluminium-Siliko-Polyacrylatzement im biologischen Test - Zellkultur und Implantation.- Österr.Zeitschr. für Stomatologie 1979 : 76, 445-454

80. ZELDIN,P.E., BHATTACHARYA,P.K., KUBINSKI,H. and NIETERT,W.C. : Macromolecular complexes produced by 1,3,-propanesultone.- Cancer Res. 1975 : 35, 1445-1452 (erwähnt in 3)

8. ANHANG : Autoren und Titel der untersuchten Arbeiten

		Seite
3.	ATHAS, W.F., GUTZKE,G.E., KUBINSKI, Z.O. and KUBINSKI,H. : In Vitro Studies on the Carcinogenic Potential of Orthodontic Bonding Materials.-	48
16.	FUJISAWA,S., IMAI,Y., KOJIMA,K. and MASUHARA,E. : Studies on Hemolytic Activity of Bisphenol A Diglycidyl Methacrylate (BIS'GMA).-	52
17.	FUJISAWA,S., IMAI,Y. und MASUHARA,E. : Löslichkeit und Hämolysegrad zur In-vitro Bewertung von zahnärztlichen Füllungskunststoffen.-	55
23.	HELGELAND,K. and LEIRSKAR,J. : A further testing of the effect of dental materials on growth and adhesion of animal cells in vitro.-	17
24.	HENSTEN-PETTERSEN,A. and HELGELAND,K. : Evaluation of biologic effects of dental materials using four different cell culture techniques.-	27
25.	HENSTEN-PETTERSEN,A. and HELGELAND,K. : Sensitivity of different human cell lines in the biologic evaluation of dental resin-based restorative materials.-	37
31.	KATO,M., NISHIDA,T., KATAOKA,Y., YOKOYAMA,M., OGITANI,Y., NAKAMURA,M. and KAWAHARA,H. : Studies on the Cytotoxic action of New Restorative Resins (in vitro).-	31
32.	KATZ,R.A. : Soft tissue reaction to a composite-resin splint.-	91

Seite

33. KLÖTZER,T.W., ROSENDAHL,R. und RIETHE, P. : Komposit-Füllungsmaterial im Tierversuch.- 94

34. KONDAUROV,V.N. und LAPPO,V.G. : Methoden zur Einschätzung der toxischen Eigenschaften polymerer Füllungsmaterialien.- 79

4o. LAMPERT,F. und HEIDEMANN,D. : Compositefüllungsmaterialien in der Zellkultur.- 34

44. LEIRSKAR,J. and HELGELAND,K. : A methodologic study of the effect of dental materials on growth and adhesion of animal cells in vitro.- 13

49. MJÖR,I.A., HENSTEN-PETTERSEN,A. and SKOGEDAL,O. : Biologic evaluation of filling materials. A comparison of results using cell culture techniques, implantation tests and pulp studies.- 69

52. NATHANSON,D. and LOCKHART,P. : Delayed extraoral hypersensitivity to dental composite materials.- 91

54. NEUPERT,G. und WELKER,D. : Vergleichende Untersuchungen der zytotoxischen Wirkung von Composite-Füllungsmaterial und Silikatzement.- 24

56. NISHIDA,T. : Studies on the Cytotoxic action of Various Composite Resins by means of Cell Culture.- 21

58. ØRSTAVIK,D. and HENSTEN-PETTERSEN,A. : Antibacterial Activity of Tooth-Colored Dental Restorative Materials.- 44

61. SCHMALZ,G. : Der Einfluß verschiedener Frontzahnfüllungsmaterialien auf das In-vitro-Wachstum von Streptococcus mutans.- 41

63. SCHMALZ.G. : Zellkulturen als Standardverfahren zur Prüfung der Gewebsverträglichkeit zahnärztlicher Materialien.- 58

64b.SCHMALZ,G. and SCHMALZ,CH. : Toxicity tests on dental filling materials.- 87

7o. SPÅNGBERG,L., RODRIGUES,H., LANGELAND,L. and LANGELAND,K. : Biologic effects of dental materials. 2. Toxicity of anterior tooth restorative materials on Hela cells in vitro.- 61

72. STANLEY,H.R., BOWEN,R.L. and FOLIO,J. : Compatibility of Various Materials with Oral Tissue. II.: Pulp Response to Composite Ingredients.- 97

74. TRONSTAD,L. and SPÅNBERG,L. : Biologic tests of a methyl methacrylate composite material.- 65

75. VALCKE,C.F., CLEATON-JONES,P.E., AUSTIN, J.C., PAIN,E. and VIEIRA,E. : The pulpal response to an experimental luting resin.- 99

76. WELKER,D., KATENKAMP,D. und NEUPERT,G. : Bindegewebsreaktionen nach Implantation von Composite-Füllungsmaterial und Silikatzement.- 81

77. WELKER,D., KATENKAMP,D. und NEUPERT,G. : Biologisch-experimentelle Untersuchungen von Füllungswerkstoffen unter besonderer Berücksichtigung des Composite-Materials Evicrol.- 84

78. WELKER,D., NEUPERT,G. und KATENKAMP,D. : Zell- und Gewebereaktionen auf Komposits und weiterentwickelte restaurative Kunststoffe (Isosit) im biologischen Experiment.- 76

Seite

79. WELKER,D., KATENKAMP,D. und NEUPERT,G.: Composite Füllungsmaterial und Aluminium-Siliko-Polyacrylatzement im biologischen Test - Zellkultur und Implantation.- 72

Für die Überlassung des Themas und die Hilfe bei der Zusammenstellung der Arbeit möchte ich mich bei Herrn Professor Rehberg ganz herzlich bedanken.

Darüberhinaus gilt mein Dank auch der wissenschaftlichen Dental-Abteilung der Bayer A.G. für die Überlassung der Literatursammlung.

Lebenslauf

Am 8.1.1941 wurde ich als zweites Kind des Bauingenieurs Heinrich Henke und seiner Ehefrau Anni, geb. Bukway, in Duisburg-Ruhrort geboren.
Im Frühjahr 1947 wurde ich eingeschult. Seit 1951 besuchte ich das Städtische Gymnasium zu Velbert, seit 1956 eine Höhere Privatschule, an der ich 1958 die Prüfung zur Erlangung der "Mittleren Reife" ablegte. Daraufhin trat ich eine Lehre im Färber- und Chemischreinigerhandwerk an.
Mit einer Sondererlaubnis wurde ich nach zweijähriger Lehrzeit zur Gesellenprüfung zugelassen. Ein halbes Jahr war ich im elterlichen Geschäft tätig. Im Oktober 1960 begann meine Ausbildung auf der Lehranstalt Hohenstein in Württemberg zum Textilingenieur.
Dieses Studium schloß ich 1963 mit Erfolg ab und leite seitdem das elterliche Geschäft.
Im Frühjahr 1965 begann ich mit dem Schulbesuch des Abendgymnasiums der Stadt Düsseldorf, den ich im Juni 1968 mit dem Abitur beendete. Im gleichen Jahr heiratete ich, in den Jahren 1973 und 1977 wurden meine beiden Töchter geboren.
Seit 1977 studiere ich an der Universität Düsseldorf Zahnmedizin, die zahnärztliche Vorprüfung legte ich hier im Frühjahr 1980 ab.

Hein Henke